

# **Trabalho de Conclusão de Curso**

## **ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE LIQUEN PLANO BUCAL E HEPATITE C CRÔNICA EM PACIENTES DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC**

**Maire Christine Rambo**



**Universidade Federal de Santa Catarina  
Curso de Graduação em Odontologia**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

Maire Christine Rambo

**ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE LIQUEN PLANO BUCAL E  
HEPATITE C CRÔNICA EM PACIENTES DO HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO DA UFSC**

Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, como  
requisito para a conclusão do Curso de  
Graduação em Odontologia  
Orientador: Prof. Dra. Liliane Janete  
Grando

Florianópolis

2014



Maire Christine Rambo

**ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE LIQUEN PLANO BUCAL E  
HEPATITE C CRÔNICA EM PACIENTES DO HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO DA UFSC**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado, adequado para obtenção do título de cirurgião-dentista e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 11 de julho de 2014.

**Banca Examinadora:**

---

Prof.<sup>a</sup>, Dr.<sup>a</sup> Liliane Janete Grando,  
Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.<sup>a</sup>, Dr.<sup>a</sup> Alessandra Rodrigues de Camargo,  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof., Dr.<sup>a</sup> Esthé<sup>r</sup> Buzaglo Dantas Corrêa,  
Universidade Federal de Santa Catarina



*Dedico este trabalho*

*À toda minha família, em especial ao meu pai **Nestor Francisco** e à minha mãe **Jone Maria** que durante toda minha vida me incentivaram a sonhar e que me deram subsídios para a realização do maior dos meus sonhos.*





## AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

Agradeço à **Universidade Federal de Santa Catarina** por todas as oportunidades, experiências e conhecimento oferecidos para a minha formação.

Ao **Hospital Universitário Professor Polydoro de São Thiago**, da Universidade Federal de Santa Catarina, por ter permitido a realização deste trabalho.

À **Dr.<sup>a</sup> Esthér Buzaglo Dantas Corrêa** e a toda sua equipe do **Ambulatório de Hepatites Virais** do Hospital Universitário Professor Polydoro de São Thiago, por terem autorizado a realização dessa pesquisa concomitantemente ao seu serviço.

À equipe do **Ambulatório de Estomatologia** do Hospital Universitário Professor Polydoro de São Thiago pelo ótimo atendimento prestado aos pacientes deste estudo que a eles foram encaminhados.



## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço à minha família: meu pai **Nestor**, minha mãe **Jone** e ao meu irmão **Matheus**, que mesmo tão longe fisicamente, sempre estiveram próximos, me apoiando e motivando. Especialmente minha mãe, a qual recorri em vários momentos difíceis e que nunca mediu esforços para me ajudar.

À minha avó **Adela Rambo**, por todo o carinho dedicado a mim, seja com suas comidas especiais, seus presentinhos ou simplesmente pela alegria que manifesta a cada visita ou ligação minha.

À minha tia-avó **Ludmila Haas**, à quem com muito amor adotei como avó. Agradeço à ela por sempre ter apoiado a minha família e por ser essa figura tão presente, meiga, querida e correta. Agradeço também por tantos valores me passados e que trago comigo até hoje.

À minha orientadora, **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Liliane Janete Grando**, à quem admiro muito pelo comprometimento e dedicação com os quais conduz seu trabalho, sempre de uma forma irreverente e alegre. Agradeço por ter acreditado em mim e, assim, me reanimado em um período difícil da minha formação. Mesmo que eu não tenha toda a sua disposição e energia, sempre será um exemplo para mim!

À **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Alessandra Rodrigues de Camargo** por toda a atenção nas vezes que a acompanhei ao Ambulatório de Hepatites Virais e por ter se mostrado sempre tão solícita em todas as vezes que precisei de alguma explicação.

Ao **MSc Gonçalo Júnior Pereira Martins**, à quem acompanhei durante alguns meses durante a realização da pesquisa da sua tese. Obrigada pela paciência ao me explicar e ensinar tantas coisas e por ceder a mim vários documentos que contribuíram para a realização deste trabalho!

À **Prof.<sup>a</sup> Cláudia Colussi Fleming** por toda ajuda com a análise estatística dos dados, ajuda esta imprecendível para a realização deste trabalho.

Aos residentes em gastroenterologia do Hospital Universitário, em especial à **Dr.<sup>a</sup> Emilia Tiemi Oshiro Bansho** e à **Dr.<sup>a</sup> Mariana Horn André**. Por terem me ajudado de diversas formas durante a realização de minha pesquisa no Ambulatório de Hepatites Virais do Hospital Universitário.

Às minhas amigas e companheiras de apartamento **Jullie Anne Chiste** e **Fernanda Pessoa de Carvalho** pela amizade, companheirismo e cumplicidade. Obrigada por aguentarem minhas

neuroses e mau humor matinal. Obrigada pelas noites silenciosas de estudo, pelas festas e “jantinhas”.

À minha irmã que Deus não me deu, mas que eu escolhi, **Jéssica Borges Motta**, tenho muito a agradecer, principalmente pelas “injeções” de ânimo, positivismo e fé.

Às minhas amigas e colegas **Carolina Alboleda** e **Bruna Mosimann**, por toda a convivência e troca de experiências. À Carolina por toda a parceria em tantos trabalhos, seminários, projetos e na vida e quem aprendi a admirar muito. À Bruna por ter sido uma dupla tão querida, pela paciência em meio aos meus medos e nervosismos e por ter me ajudado tanto em tudo o que pode!

Agradeço aos pacientes que consentiram integrar essa pesquisa e, por fim, agradeço à todos os pacientes que passaram por mim em minha formação acadêmica e que ainda passarão por mim em minha vida. Vocês são a certeza de que escolhi a profissão certa para a minha vida!

À todos vocês meu MUITO OBRIGADA! Saibam que há muito de vocês na Maire-profissional e na Maire-pessoa!

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu,  
mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre  
aquilo que todo mundo vê.”*

(Arthur Schopenhauer)



## RESUMO

Muitos estudos citam o Líquen Plano Bucal (LPB) como uma Manifestação Extra Hepática (MEH) da Hepatite C (HCV) crônica. Desta forma, o LPB serviria como um marcador precoce da HCV, contribuindo no diagnóstico e na redução da morbidade da doença hepática, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Este estudo do tipo Observacional Descritivo teve como objetivos estudar a prevalência e as características clínicas do LPB em pacientes com HCV crônica. Foram avaliados 243 pacientes de um Ambulatório de Hepatologia de um Hospital Universitário, através de exame clínico bucal e análise de prontuário. Os pacientes foram divididos em dois grupos: G1 (sem LPB) e G2 (com LPB). No G1 ( $n=227$ ), 123(54,2%) pacientes eram homens e a faixa etária predominante foi de 40-59 anos (58,2%). 57(25,1%) possuíam hábitos como tabagismo (75,4%), etilismo (15,9%) e outras drogas (8,7%). 126(55,5%) possuíam alguma comorbidade. O genótipo 1 do vírus foi o mais prevalente(33%), assim como o grau 4 de fibrose hepática (21,6%). No G2 ( $n=16$  ou 6,6%) a relação homem: mulher foi de 1:1 e 11(68,8%) estavam na faixa etária de 40-59 anos. 4(25%) apresentaram o hábito do tabagismo. O LPB foi mais prevalente em pacientes com cirrose hepática ( $p=0,0335$ ). Todos os pacientes com LPB apresentaram alguma comorbidade ( $p=0,0005$ ) e 2(12,5%) eram coinfectados pelo HIV. Foi estatisticamente significativo ( $p=0,0002$ ) o número de pacientes que tinham histórico de tratamento anti-HCV. Quanto às características clínicas do LPB, 5(31,3%) pacientes apresentaram a forma reticular, preferencialmente em mucosa jugal bilateral (18,8%) e 12,5% apresentaram a forma erosiva de maneira exacerbada.

**Palavras-chave:** Líquen Plano Bucal. Hepatite C Crônica. Hepacivirus.





## ABSTRACT

Many studies cite the Oral Lichen Planus (OLP) as an Extra Hepatic Manifestation (MEH) of chronic Hepatitis C (HCV). Thus, the OLP would serve as an early marker of HCV, contributing in the diagnosis and reduced morbidity of liver disease, improving the quality of life of patients. This type of observational study summary aimed to study the prevalence and clinical characteristics of OLP in patients with chronic HCV. Were evaluated 243 patients of a Hepatology Clinic of the University Hospital, via oral clinical examination and patient charts. The patients were divided into two groups: G1 (without LPB) and G2 (with LPB). In G1 ( $n=227$ ), 123(54,2%) patients were men and the predominant age group was 40-59 years (58,2%). 57(25,1%) had habits like smoking (75,4%), alcohol (15,9%) and other drugs (8,7%). 126(55,5%) had a comorbidity. The 1 virus genotype was most prevalent (33%), 4 as well as the degree of hepatic fibrosis (21,6%). G2 ( $n = 16$  or 6,6%) to the male: female ratio was 1:1 and 11(68,8%) were aged 40-59 years. 4(25%) had the habit of smoking. The OLP was more prevalent in patients with liver cirrhosis ( $p=0.0335$ ). All patients with OLP showed a comorbidity ( $p=0.0005$ ) and 2(12,5%) were coinfecting with HIV. It was statistically significant ( $p=0.0002$ ), the number of patients who had a history of anti-HCV. Regarding the clinical characteristics of OLP, 5(31,3%) patients had a reticular form, preferably in bilateral buccal mucosa (18,8%) and 12,5% had a heightened way of erosive form.

**Keywords:** Oral Lichen Planus. Chronic Hepatitis C. Hepacivirus.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01</b> – Representação esquemática do VHC .....	30
<b>Figura 02</b> – Prevalência mundial estimada da infecção pelo HCV, de acordo com a região geográfica .....	33
<b>Figura 03</b> – Ciclo de vida e replicação do VHC no hepatócito .....	35
<b>Figura 04</b> – História natural da HCV e a variabilidade do curso da infecção entre as pessoas .....	36
<b>Figura 05</b> – Representação esquemática do genoma do VHC e sua estrutura protéica .....	39
<b>Figura 06</b> – Alvos terapêuticos na replicação do VHC .....	42
<b>Figura 07</b> – Lesões brancas de aspecto reticular, com Estrias de Wickham, simétricas, distribuídas em mucosa jugal bilateral e em dorso de língua .....	63
<b>Figura 08</b> - Lesões ulceradas em mucosa jugal bilateral e em mucosa de revestimento alveolar superior parcialmente edêntulo, gengivite descamativa e, em lábio inferior, lesão em forma de estrias esbranquiçadas .....	64
<b>Figura 09</b> - Lesões de aspecto reticular intercaladas por regiões de erosão e ulceração em mucosa jugal bilateral; gengivite descamativa e lesão reticular em mucosa e semi-mucosa labial inferior; lesão em placa em bordo lateral de língua, com extensão para ventre .....	65



## LISTA DE QUADROS

**Quadro 01** – Resumo das principais MEHs associadas à hepatite c crônica. .... **Erro! Indicador não definido.**44

**Quadro 02** – Fluxograma de conduta profissional diante do diagnóstico definitivo de LPB .....48

**Quadro 03** - Revisão Sistemática de obras da literatura que classifica o resultado encontrado pelos autores quanto a comprovação da relação ou não do LPB e da HCV .....51



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01</b> – Distribuição da amostra no Grupo 1 e no Grupo 2 .....	56
<b>Tabela 02</b> - Distribuição da amostra (n = 243) segundo gênero e faixa etária .....	57
<b>Tabela 03</b> - Distribuição da amostra (n=243) segundo presença de hábitos no dia do exame e quanto ao histórico de hábitos deletérios (tabagismo, alcoolismo e drogas ilícitas).....	58
<b>Tabela 04</b> – Distribuição dos hábitos na amostra de pacientes com hábitos no momento do exame clínico .....	59
<b>Tabela 05</b> - Distribuição quanto as características clínicas do Líquen Plano Bucal .....	61
<b>Tabela 06</b> – Prevalência de cirrose na amostra .....	66
<b>Tabela 07</b> – Prevalência de Comorbidades na amostra .....	67
<b>Tabela 08</b> – Distribuição da amostra quanto às principais comorbidades que afetaram os pacientes da amostra .....	67
<b>Tabela 09</b> – Distribuição dos principais medicamentos utilizados pela amostra .....	68
<b>Tabela 10</b> - Distribuição da amostra pela coinfeção pelos vírus da hepatite B (VHB)e da imunodeficiência humana (HIV).....	69
<b>Tabela 11</b> – Distribuição da amostra quanto aos genótipos do VHC .....	70
<b>Tabela 12</b> – Distribuição da amostra quanto ao grau de fibrose hepática (F), de acordo com a classificação METAVIR .....	71
<b>Tabela 13</b> – Distribuição da amostra quanto a realização ou não de tratamento anti-HCV e quanto a resposta ao tratamento .....	72





## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ALT	Alanina Aminotransferase
Anti-HCV	Anticorpo Contra o Vírus da Hepatite C / Terapia Contra a Hepatite C
AST	Aspartato Aminotransferase
CH	Cirroze Hepática
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CM	Crioglobulinemia Mista
DM	Diabete Melito
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ELISA	Enzyme-linkedimmunosorbentassay
FACB	Fator de Ativação de Células B
FNT- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HAV	Hepatite Viral do Tipo A / Vírus da Hepatite A
HBV	Hepatite Viral do Tipo B / Vírus da Hepatite B
HCV	Hepatite Viral do Tipo C / Vírus da Hepatite C
HCV-RNA	Ácido Ribonucleico do Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HVR1	Região Hipervariável do Vírus 1
HVR2	Região Hipervariável do Vírus 2
IH	Insuficiência Hepática
LPB	Líquen Plano Bucal
MEH	Manifestação Extra-Hepática
MEHs	Manifestações Extra-Hepáticas
NANBH	Hepatites Não-A e Não-B
NOSA	Auto-Anticorpos Órgão-Não-Específicos
PCR	Reação da Polimerase em Cadeia
RDSI	Região Determinante Da Sensibilidade Ao Interferon
RLBD	Receptores Lipoprotéicos de Baixa Densidade
RIBA	Recombinantimmunoblotassay
RNA	Ácido Ribonucleico
RNAi	Ácido Ribonucleico Intermediario
RNAm	Ácido Ribonucleico Mensageiro
RNAp	Ácido Ribonucleico Progênie
RFT	Resposta ao Final do Tratamento
RVPc	Resposta Viroológica Precoce Completa
RVPp	Resposta Viroológica Precoce Parcial
RVR	Resposta Viroológica Rápida
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
Th1	Linfócitos T Helper type 1
Th2	Linfócitos T Helper type 2





# SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	27
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	29
<b>2.1 Hepatite C .....</b>	<b>29</b>
2.1.1 <u>Epidemiologia e Transmissão</u> .....	31
2.1.2 <u>Patogênese</u> .....	33
2.1.3 <u>Diagnóstico</u> .....	37
2.1.3.1 Diagnóstico Laboratorial da Hepatite C .....	37
2.1.3.2 Determinação da Genotipagem do VHC .....	38
2.1.3.3 Biópsia Hepática .....	39
2.1.4 <u>Tratamento da Hepatite C Crônica</u> .....	40
2.1.4.1 Resposta Viroológica ao Tratamento .....	42
2.1.5 <u>Manifestações Extra Hepáticas da Hepatite C</u> .....	43
<b>2.2 Líquen Plano Bucal .....</b>	<b>44</b>
2.2.1 <u>Características Clínicas e Histopatológicas</u> .....	45
2.2.2 <u>Tratamento do Líquen Plano Bucal</u> .....	46
2.2.3 <u>Líquen Plano Bucal Como Manifestação Extra Hepática da Hepatite C Crônica</u> .....	49
3. OBJETIVOS .....	52
3.1 <u>Objetivo Geral</u> .....	52
3.2 <u>Objetivos Específicos</u> .....	52
4. METODOLOGIA .....	53
4.1 <u>Delineamento</u> .....	53
4.2 <u>Aspectos Éticos e Legais</u> .....	53
4.3 <u>Condutas Clínicas Realizadas em Todos os Pacientes</u> .....	53
4.4 <u>Composição e Seleção da Amostra</u> .....	53
4.4.1 Critérios de Inclusão .....	54
4.4.2 Critérios de Exclusão .....	54
4.4.3 Composição da Amostra .....	54
4.5 <u>Análise dos Dados</u> .....	55
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	56
6. FATORES LIMITANTES DA PESQUISA .....	74
7. CONCLUSÃO .....	75
REFERÊNCIAS .....	76
APÊNDICE 1 - TCLE .....	82
APÊNDICE 2 - Ficha de Exame Clínico .....	85
ANEXO 1 - Termo Consubstanciado do CEP .....	87



## 1 INTRODUÇÃO

Antes mesmo de ser corretamente identificada por Choo *et al.* (1989), a hepatite viral do tipo C (HCV) já era estudada. Chamava-se de hepatites não-A e não-B (NANBH) à uma doença relacionada a altas taxas de morbidade e mortalidade hepáticas, cujo o fator etiológico não era nem o vírus da hepatite A (HAV), nem o vírus da hepatite B (HBV). Depois de isolado, verificou-se que o DNA complementar do agente etiológico da hepatite em questão, tratava-se de um vírus RNA de fita simples e polaridade positiva, o qual foi chamado de vírus da hepatite C (HCV) (MINCIS; MINCIS, 2010; MARTINS; SCHIAVON; SCHIAVON, 2010).

Com cerca de 180 milhões de pessoas infectadas no mundo, a HCV é um grave problema epidemiológico, haja vista a grande chance desta doença infecciosa causar complicações como a cirrose hepática (CH) e o carcinoma hepatocelular (CHC). Antes da década de 90, não havia um teste de detecção do anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV); como decorrência, muitos pacientes hemodialisados e transfundidos foram infectados. A transmissão ocorre preferencialmente por via percutânea ou através de derivados sanguíneos; em muitos pacientes, a via de transmissão não consegue ser determinada. Por se tratar de uma infecção de curso lento e assintomático, em muitos casos a doença não é diagnosticada precocemente e os pacientes deixam de receber tratamento adequado, podendo transmitir a doença por não tomarem os cuidados necessários, devido ao desconhecimento da presença da mesma. Estima-se que as mortes por insuficiência hepática associadas ao CHC e a CH aumentarão significativamente nos próximos anos. (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; MORGAN *et al.*, 2013)

Atualmente sabe-se que a morbidade e mortalidade da HCV não estariam relacionadas apenas ao hepatotropismo do vírus, mas também à Manifestações Extra-Hepáticas (MEHs) da doença, devendo ser considerada assim, como uma doença crônica sistêmica. Desde a sua descoberta, a HCV passou a ser muito estudada e relacionada as suas diversas MEHs (STRAUSS, 2001; CAMARGO, 2010).

O HCV é um Hepacivírus da família Flaviviridae, a qual também pertencem outros vírus como os da dengue e da febre amarela. Este vírus apresenta forte hepatotropismo, todavia, após se maturar no interior da célula do hospedeiro, o HCV vai em busca também de outros alvos, tais como linfócitos B e T, monócitos e macrófagos, células de Kupffer e dendrócitos. O tropismo por células do sistema imune

compromete a resposta dos linfócitos T helpers 1 (Th1) do hospedeiro que, somada a sua alta capacidade mutagênica com formação de quasipécies, confere grande capacidade de evasão ao sistema imunológico (CAMARGO, 2010; CAMARGO, 2013).

A HCV crônica está relacionada com desordens metabólicas e linfoproliferativas, sendo que 38 a 76% dos pacientes desenvolvem alguma MEH, sejam elas hematológicas, renais, mucocutâneas, inflamatórias, autoimunes e metabólicas. De interesse estomatológico podemos DESTACAR o Líquen Plano Bucal (LPB) (HIMOTO; MASAKI, 2012).

O LPB é uma doença crônica auto-imune mediada por linfócitos T que afeta o epitélio pavimentoso estratificado. Esta doença acomete, frequentemente, a mucosa oral, mas pode afetar a pele, as unhas e a mucosa genital. Louis-Frédéric Wickham descreveu o aspecto clínico rentilhado do LPB, que passou a ser chamado de “Estrias de Wickham” em 1895. O principal evento é o ataque linfocitário direcionado aos queratinócitos da camada basal do epitélio da mucosa bucal. Os linfócitos T induzem apoptose e degeneração celular e perpetuam o processo ao liberar quimiocinas no sítio inflamatório. (CANTO *et al.*, 2010).

Os estudos que tentaram comprovar a relação entre o HCV e o LPB, apresentam resultados muito variáveis e datam desde 1991. Enquanto alguns estudos mostram associações fortemente comprovadas, outros estabelecem uma relação mais tênue (CARROZZO, 2008; CAMARGO, 2013; MARTINS, 2012). Portanto, mais estudos são necessários.

Segundo o Ministério da Saúde (2011), com o problema que a HCV crônica representa para a saúde nacional, faz-se necessária toda uma estruturação dos serviços de saúde, voltada ao cuidado integral. Dessa forma, reconhecer o LPB como uma MEH da HCV, seria de grande valia, uma vez que poderia contribuir no diagnóstico e, consequentemente no tratamento precoce desses pacientes, bem como no devido manejo dos eventos adversos. Assim sendo, acarretar-se-ia uma considerável melhora na qualidade de vida dos infectados cronicamente pelo HCV (BRASIL, 2011).



## 2. REVISÃO DA LITERATURA

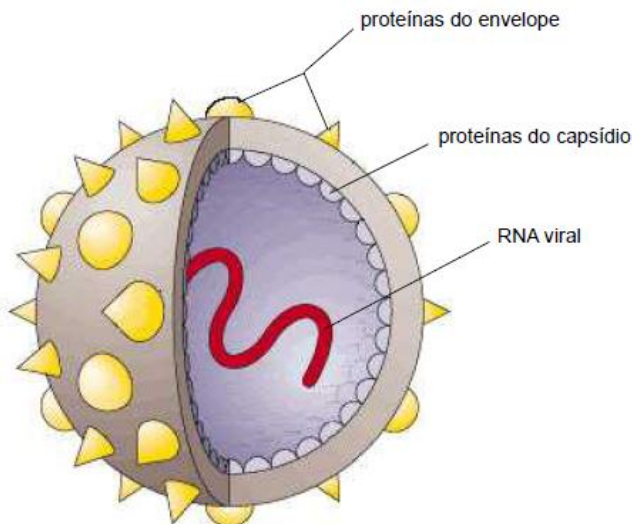
### 2.1 Hepatite C

Em 1970 o diagnóstico das hepatites virais do tipo A e B já estava elucidado. No entanto, sabia-se que grande parte das hepatites causadas por transfusão sanguínea não eram causadas por nenhum destes vírus; a essas hepatites chamou-se de Hepatites Não-A e Não-B (NANBH). Em 1989, depois de quase duas décadas de estudos, detectou-se, a partir do plasma destes pacientes, a presença do anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-VHC). Em 1990, descobriu-se o RNA do vírus da hepatite C (RNA-HCV), um antígeno relacionado à doença e que é codificado através de uma molécula de RNA de fita simples, muito semelhante às encontradas em agentes virais da família *Togaviridae* ou *Flaviviridae*. Assim, foi identificado o HCV e a Hepatite C. Porém, o entendimento desta doença ainda exigiria muitos estudos, os quais perduram até os dias atuais (CHOO *et al.*, 1989; MINCIS; MINCIS, 2010).

O HCV é um vírus RNA de fita simples, o único do gênero *Hepacivirus* da família *Flaviviridae*, cuja a cadeia genômica apresenta grande variedade. Seis genótipos e seus subtipos foram descritos pela primeira vez por Simmonds *et al.* (1994), dos quais os mais frequentes no Brasil são o 1, 2 e 3 (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

Os subtipos são: 1(1a, 1b e 1c), 2(2a, 2b, 2c e 2k), 3(3a, 3b e 3k), 4(4a), 5(5a) e 6(6a, 6b, 6d, 6g, 6h e 6k) (SIMMONDS *et al.*, 2005). Atualmente são conhecidos 52 subtipos do HCV (JOYCE; TYRELL, 2010).

Trata-se de um vírus de polaridade positiva, com 50nm de diâmetro (Figura 01). Na porção poliproteica, podemos distinguir as proteínas estruturais (*core* E1 e E2) - que funcionam como sítios de ligação do vírus ao hospedeiro por meio de receptores CD81 e à receptores lipoprotéicos de baixa intensidade (RLBD) - e as não-estruturais (NS de 1 a 5) que funcionam como proteases (NS2, NS3e NS4A), helicases (NS3) e polimerases de RNA (NS5B). Este vírus tem uma replicação imperfeita, gerando uma série de constantes e pequenas mutações, que permitem o escape à resposta imunológica: as *quasispécies* (LAUER; WALKER, 2001; STRAUSS, 2001).



**Figura 01** – Representação esquemática do VHC.

FONTE: Strauss, 2001, p.70.

Na proteína *core* E2, há duas regiões hipervariáveis do vírus (HVR1 e HVR2) que mostram extrema variabilidade genômica, culminando em uma grande seletividade de anticorpos contra o HCV. Sua parte não-estrutural possui, além das polimerases, helicases e proteases, a proteína p7 (cuja a função não está totalmente elucidada) e a proteína NS5A. Esta última tem sido associada à resposta no tratamento com o Interferon-  $\alpha$ , por isso chamada de região determinante da sensibilidade ao interferon (RDSI) (LAUER; WALKER, 2001).

Os subtipos têm uma distribuição geográfica variável, sendo relevante conhecer o subtipo mais prevalente, não para o diagnóstico, mas sim devido à resposta de cada um a terapia anti-HCV. No mundo, os genótipos mais frequentes são 1a e 1b (aproximadamente 60% dos casos), os quais têm uma difícil resposta a terapia anti-HCV. No Brasil também encontramos os subtipos 2 e 3, os quais apresentam uma resposta mais favorável ao tratamento, principalmente o subtipo 3. A morbidade e mortalidade causadas pelo HCV não estão relacionados apenas ao hepatotropismo e danos hepáticos, mas também ao linfotropismo e várias MEHs associadas (CAMARGO, 2010).

### 2.1.1 Epidemiologia e Transmissão

De acordo com o Ministério da Saúde (2012), no Brasil, há cerca de 1,5 milhão de pessoas infectadas pelo HCV, o qual é responsável por 70% das hepatites crônicas, 40% dos casos de cirrose e 60% dos cânceres primários de fígado. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2011, apontam que 350.000 pessoas morrem por ano de doenças hepáticas relacionadas a esta infecção. Ghany et al. (2009) relatam que existam aproximadamente 180 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo e que as mortes por Insuficiência Hepática (IH) e o CHC - complicações da infecção pelo HCV – continuarão a aumentar nos próximos anos (BRASIL, 2012).

Camargo (2010) ressalta que essas complicações podem aparecer em 20% dos pacientes infectados.

A infecção por este vírus é o maior fator de risco para CHC e 50% dos pacientes com CHC possuem sorologia positiva para o HCV. A progressão lenta e com pouco ou nenhuma sintomatologia, leva a população a não buscar o tratamento, cuidados e a não prevenir a transmissão. Assim, estima-se que nos próximos anos as mortes por CH descompensada e por CHC tendem a aumentar significativamente (MORGAN *et al.*, 2013).

O VHC é o vírus mais comumente transmitido por via sanguínea e pode ser transmitido por via parenteral e a não parenteral. Como importante forma de aquisição parenteral do vírus, estão as transfusões de sangue realizadas até o começo da década de 90, pois os exames de detecção do anti-HCV começaram a ser implementados em 1992 e passaram a ser obrigatórios como rastreamento dos doadores de sangue somente em 1993. Os produtos de sangue para hemodiálise passaram a sofrer procedimentos de inativação viral em 1987. Como forma parenteral, pode-se citar o uso de agulhas e outros utensílios compartilhados por usuários de drogas, assim como tatuagens, piercings, procedimentos médicos e odontológicos, acupuntura, enfim, tudo o que envolve instrumentos perfuro-cortantes. Já dentre as formas não-parenterais, devemos ressaltar a possibilidade de transmissão por promiscuidade sexual; a transmissão vertical é menos frequente do que na hepatite B (STRAUSS, 2001; MORGAN *et al.*, 2013; LIANG *et al.*, 2013).

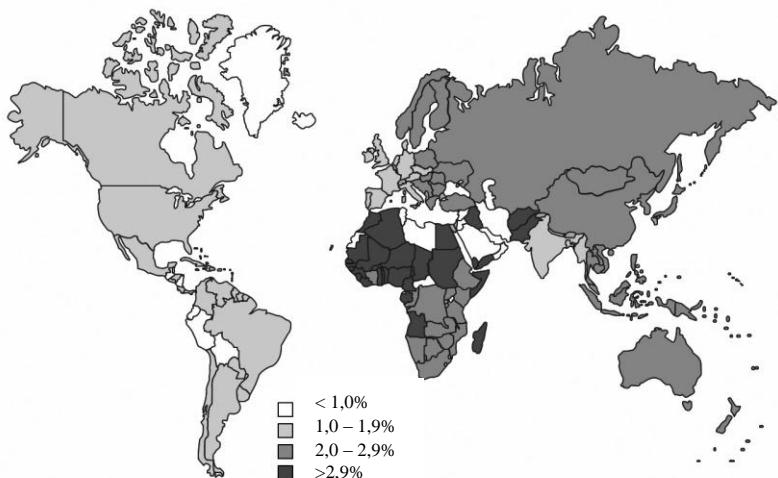
A transmissão sexual é o mais controverso fator de risco à infecção pelo HCV, devido aos resultados divergentes na literatura. Muitas notificações vêm de clínicas de doenças sexualmente transmissíveis e, além do mais, não se pode descartar a possibilidade de

a transmissão inter-familiar ter ocorrido por compartilhamento de utensílios de higiene pessoal (MARTINS; SCHIAVON; SCHIAVON, 2010).

A transmissão ocorre preferencialmente por via direta percutânea ou através de sangue contaminado, porém muitas vezes não se identifica a forma de infecção. É muito difícil determinar precisamente os fatores de risco na população brasileira devido a falta de notificações dos casos. Todavia alguns grupos de pessoas podem ser considerados de alto risco à infecção pelo HCV: aqueles que receberam transfusões de sangue e/ou hemoderivados antes de 1992; usuários de drogas intravenosas; pessoas com tatuagens e piercings; alcoólatras; portadores de HIV; transplantados; hemodialisados; hemofílicos; presidiários; pessoas sexualmente promíscuas e com transaminases elevadas sem causa identificada (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

A endemicidade da hepatite C varia geograficamente (Figura 02), sendo o Brasil considerado um país de endemicidade intermediária. Entretanto, a verdadeira dimensão epidemiológica brasileira ainda é desconhecida (CAMARGO, 2010).

Outras regiões de endemicidade intermediária são: Leste Europeu, Mediterrâneo, Oriente Médio, Índia, Europa Oriental, partes da África e Ásia. Altas prevalências são encontradas em países como o Egito (17 a 26%), Hubei, Mongólia e Paquistão. O Reino Unido, Escandinávia, Américas, Europa Ocidental, Austrália e África do Sul apresentam prevalências muito baixas de HCV (de 0,001 a 0,5%). A China, com um quinto da população do mundo, apresenta apenas 3,2% de prevalência (CAMARGO, 2010; MARTINS; SCHIAVON; SCHIAVON, 2010).



**Figura 02** – Prevalência mundial estimada da infecção pelo HCV, de acordo com a região geográfica.

Fonte: Martins; Schiavon e Schiavon, 2010, p.108.

Dados do Ministério da Saúde Brasileiro, coletados através do Sistema de Informação de Agravos de Notificações (Sinan), mostram que as regiões Sul e Sudeste são as de maior concentração de casos, acumulando 90% dos casos confirmados no país entre 1999 e 2010. Neste período, dos 69.952 confirmados no Brasil, 47.830 casos são da região Sudeste e 15.095 da região Sul. Enquanto que a incidência de casos de HCV confirmados no Brasil foi de 5,3 em 2009, na região Sudeste foi de 8,3 e no Sul de 7,4 (BRASIL, 2010).

Ainda de acordo com o Ministério da Saúde, no período de 1996 a 2006, a região Sudeste liderou o número de casos de HCV no Brasil, com 10.038 casos confirmados, seguido pela região Sul (4.677 casos), Nordeste (1.191 casos), Centro-Oeste (729 casos) e, por último, a região Norte com 404 casos confirmados. O número de óbitos de 2000 a 2007 também foi maior nas regiões Sudeste e Sul (942 e 338, respectivamente) (BRASIL, 2010).

### 2.1.2 Patogênese

Os dois mecanismos de patogênese reconhecidos são imunologicamente mediado pelos linfócitos TCD4 *helpers* (resposta Th1 e resposta Th2) e a interação entre proteínas virais e do hospedeiro (STRAUSS, 2001).

A resposta Th1 produz interferon-gama e interleucina 2, estimulando a resposta anti-viral, enquanto que a resposta Th2 produz interleucina 4 e 10, estimulando a formação de anticorpos e inibindo a resposta Th1. Uma resposta imunológica eficiente pode eliminar o vírus em 15% dos casos, por isso os danos e velocidade na progressão da lesão são mais intensos em pacientes imunocomprometidos, tais como os co-infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) ou pelo HBV. Assim o desequilíbrio entre as duas respostas levaria a incapacidade de eliminação do vírus e variabilidade no dano hepático. O polimorfismo viral, representado pela presença de *quasispecies*, contribui para a evasão viral e para a persistência da infecção. A interação proteína viral-proteína do hospedeiro se daria através da ligação de proteínas do envelope do HCV, especialmente a core E2, e receptores do hospedeiro, o que levaria às alterações celulares como de proliferação, diferenciação e apoptose. Um possível receptor ligante à E2, o CD81, foi encontrado em células hematopoiéticas periféricas, sugerindo um possível local extra-hepático de replicação. Esse receptor também é encontrado em hepatócitos e linfócitos periféricos (STRAUSS, 2001; VAN DER MEER, et al., 2013).

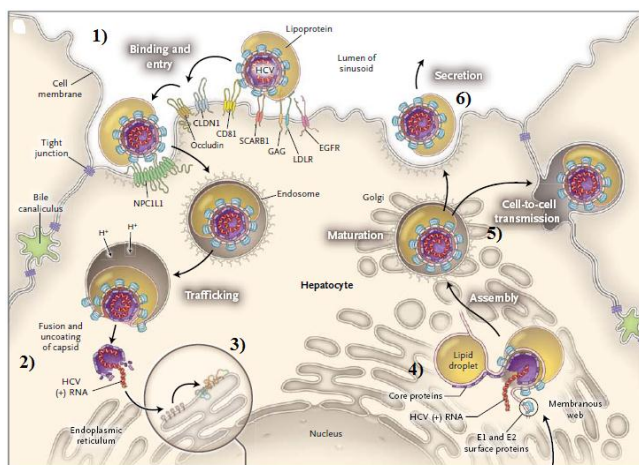
Muitos mecanismos de produção de auto-anticorpos têm sido propostos, dentre eles pode-se citar: o mimetismo molecular entre um componente do vírus e uma proteína do hospedeiro (sequência homóloga entre a poliproteína do HCV e o citocromo p450) e ativação de células B policlonais na infecção crônica pelo HCV. A proliferação de células B policlonais é essencial para o desenvolvimento de desordens autoimunes (HIMOTO; MASAKI, 2012).

Por meio da proteína E2, o HCV tem uma forte afinidade ao receptor CD81 da superfície do linfócito B e forma um complexo co-estimulatório com os receptores CD19 e o CD21. A ativação desse complexo culmina na redução da produção de anticorpos e eventualmente causa a formação de crioglobulinas. O fator de ativação das células B (FACB), membro da família do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (FNT-  $\alpha$ ), também pode desencadear o aparecimento de desordens autoimunes. A elevação de FACB é observada no soro de pacientes com HCV crônica e que apresentam desordens linfoproliferativas, representando, dessa forma, um provável “link” entre a infecção e a autoimunidade (HIMOTO; MASAKI, 2012).

De acordo com Pace *et al.*, (2012), muito comumente os pacientes infectados pelo HCV estão co-infectados pelo HIV, uma vez que algumas vias de transmissão são comuns aos dois vírus. A velocidade de progressão à fibrose hepática é de 1,5 a 2 vezes maior

nesses pacientes, em comparação aos unicamente infectados pelo HCV. A doença hepática pelo HCV é líder de morbidade e mortalidade, dentre os pacientes co-infectados HCV-HIV.

O ciclo do vírus ocorre como com qualquer outro RNA-vírus de polaridade positiva (Figura 03): o vírus penetra na célula por receptores como o CD81 e RLBD. No citoplasma celular acontece a translação, momento em que o RNA mensageiro (RNAm) é lido pelo ribossomo, originando o RNA intermediário (RNAi) que, após processamento por enzimas virais e do hospedeiro, geram vários RNAs progênes (RNAp). Estes RNAp sofrerão maturação até sua exocitose, completando seu ciclo de vida no meio extra-celular. O tempo de incubação é de aproximadamente 150 dias. A taxa de replicação chega a  $10^{12}$  vírions/dia e essa alta taxa de replicação mais os erros na replicação viral, culminam nas *quasispécies* e, conseqüentemente, na cronificação da HCV (CAMARGO, 2010).



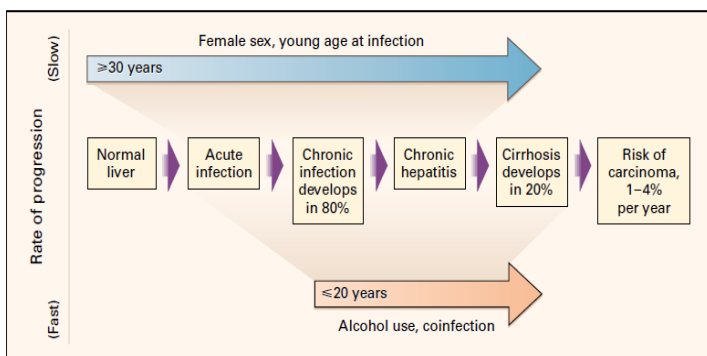
**Figura 03** – Ciclo de vida e replicação do HCV no hepatócito: (1) O vírus circula no sangue, através de complexos formados com lipoproteínas, até ocorrer endocitose e a entrada das partículas virais do HCV, mediada por uma cascata de interações com receptores da superfície das células; (2) Libertação do RNA viral; (3) Tradução e processamento dos polipeptídeos do VHC no retículo endoplasmático rugoso; (4) Replicação do RNA viral e montagem, através de ligação à uma partícula lipoprotéica; (4) Maturação e transmissão do HCV célula-a-célula; (5) Libertação do vírus e maturação no meio extra-celular.

Fonte: Adaptado de Liang e Ghany, 2013, p.1908.

Após liberados para o meio externo, o vírus busca as células hepáticas e do sistema imunológico. A contaminação deste último grupo celular compromete a resposta celular Th1, dificultando a migração celular e resposta imune. Sequências genômicas foram encontradas em populações de linfócitos B e T, monócitos e macrófagos, células de Kupffer e dendrócitos (NATTERMANN, 2008; CAMARGO, 2013).

O hospedeiro imunologicamente competente reage com uma resposta imune adaptativa, que é a indução de um estado antiviral nas células do hospedeiro, caracterizada principalmente pela maior expressão do interferon tipo I, através de genes-interferon-estimuladores (ZIGNEGO; GIANINNI; GRAGNANI, 2012).

Tanto fatores virais como do hospedeiro estão envolvidos na história natural da doença (Figura 04) e, como fatores inerentes ao hospedeiro, a cronificação e evolução para doença hepática terminal acontecem mais em homens na faixa etária dos 40 anos. Em média 80% dos pacientes infectados evoluirão à cronificação da hepatite C, dentre os quais a maioria terá um curso leve a moderado da doença, apresentando fibrose mínima; os outros 20% apresentam remissão da doença após fase aguda (LAUER; WALKER, 2001; MINCIS; MINCIS; 2010).



**Figura 04** – História natural da HCV e a variabilidade do curso da infecção entre as pessoas. Sexo feminino e infecção na fase jovem são fatores que diminuem o risco de progressão da doença. Fatores que aumentam o risco incluem a ingestão de álcool, idade de infecção mais avançada, sexo masculino e co-infecção com outros vírus, como o HIV e o HBV; essas pessoas terão progressão à cirrose ACELARADA em aproximadamente 20 anos, enquanto que as pessoas com um perfil de risco favorável, levam de 30 ou mais anos após a infecção. Uma vez que a cirrose é estabelecida, o risco de carcinoma hepatocelular (CHC) é de 1 a 4% ao ano. Fonte: Lauer e Walker, 2001, p. 44.



### 2.1.3 Diagnóstico

A hepatite C geralmente tem evolução lenta, assintomática ou com pouca sintomatologia, por isso seu diagnóstico costuma se dar ao acaso, em estágios adiantados da doença. A ideal abordagem para detectar precocemente a infecção pelo HCV seria a realização de testes sorológicos em todas as pessoas que tiveram um comportamento de risco ou que provavelmente foram expostos ao vírus e todas aquelas pessoas de grupos de risco anteriormente já mencionados. O uso rotineiro de testes sensíveis para detectar o anti-HCV em doadores de sangue só foi implementado no Brasil em 1992 e muitas pessoas infectadas antes desse ano provavelmente ainda não foram diagnosticadas (LEÃO; PORTER, 2006).

#### 2.1.3.1 Diagnóstico Laboratorial da Hepatite C

Segundo Ministério da Saúde (2011), existem duas etapas para se estabelecer o diagnóstico da HCV: primeiramente é feita uma triagem dos expostos aos fatores de risco, através de exames sorológicos e, em seguida, a confirmação é dada por exames moleculares. A necessidade da confirmação por um teste molecular se deve ao fato de que o anti-HCV detectado pelos testes sorológicos, indica apenas contato prévio com o vírus e não indica necessariamente que a pessoa esteja infectada por ele. Como a taxa de anticorpos pode ser muito baixa em imunocomprometidos, nesses pacientes o diagnóstico inicial é estabelecido diretamente pelos testes moleculares.

A produção de antígenos e peptídeos sintéticos possibilitou o desenvolvimento dos testes sorológicos que permitem a detecção de anti-HCV no plasma ou sangue dos pacientes com HCV, como os testes *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) e *recombinant immunoblot assay* (RIBA) (BRANDÃO *et al.*, 2001).

Os testes moleculares podem ser tanto de detecção do HCV-RNA (qualitativos), ou seja, informam a presença ou não do ácido nucleico ou podem ser de quantificação da carga viral (quantitativos). Os testes quantitativos e qualitativos são baseados na reação da polimerase em cadeia (PCR). O PCR-qualitativo tem uma sensibilidade de 10-50 UI / mL e é um exame confirmatório do diagnóstico obtido pelo exame anti-HCV (ELISA / RIBA) e usado no monitoramento dos pacientes em terapia, para saber se houve ou não Resposta Virológica Sustentada (RVS). Outra situação em que se deve solicitar o PCR-qualitativo é em

candidatos à receber tratamento com interferon isolado ou associado com a ribavirina, pois a testagem seriada define se houve ou não RVS. O PCR-quantitativo, também usado no monitoramento do paciente, indica a carga viral, ou seja, a taxa de replicação e eliminação do vírus. (BRANDÃO, 2001; LIANG; GHANY, 2009).

Conforme o Protocolo Ministério da Saúde (2011), há quatro indicações para o teste de HCV-RNA: confirmar diagnóstico de hepatite C; caracterizar transmissão vertical; em acidentes com materiais biológicos, para definir a transmissão e no monitoramento clínico, para avaliar a resposta virológica (BRASIL, 2011).

#### 2.1.3.2 Determinação de Genotipagem do HCV

A solicitação de genotipagem é muito importante para a abordagem terapêutica e para estabelecer o perfil epidemiológico da população (BRANDÃO, 2001).

O método de maior acurácia para determinação do genótipo seria através da verificação completa da sua sequência de 9500 nucleotídeos, o que é inviável. Os métodos de genotipagem utilizados detectam as regiões mais conservadas do genoma, como proteína de envoltório E1, proteína *core* e a proteína não-estrutural NS5B (Figura 04) (BRANDÃO, 2001).

Os protocolos terapêuticos mudam de acordo com o genótipo do vírus, pois é esperada uma resposta virológica diferente para cada um dos genótipos. A Resposta Virológica Sustentada (RVS) é mais observada em pacientes com os genótipos 2 e 3, do que aqueles com o genótipo 1 (STRAUS *et al.*, 2011).



Rosa (2008) salienta que o METAVIR, aprovado pelo XV Congresso Brasileiro da Sociedade Brasileira de Hepatologia em 1999, é o sistema de classificação histopatológica mais utilizada no Brasil e dá a informação do grau de fibrose (F) e de atividade inflamatória (A) periportal do fígado. A fibrose pode ser classificada em F0 (ausente), F1 (fibrose portal em septos), F2 (fibrose portal com vários septos), F3 (numerosos septos sem cirrose) e F4 (cirrose). Quanto a atividade inflamatória, este sistema classifica em A0 (ausente), em A1 (leve), em A2 (moderada) e A3 (intensa).

A biópsia hepática é importante na definição do tratamento da maioria dos pacientes com HCV crônica, contudo pode ser dispensada nas seguintes hipóteses: pacientes que possuem os genótipos 2 ou 3 e que o tratamento já foi estabelecido; constatação de fibrose de no mínimo 3 (F3) através de exames clínicos e de imagem; presença de contra-indicações ao uso de interferons, como gestação, depressão grave e doenças auto imunes (STRAUSS *et al.*, 2011).

#### 2.1.4 Tratamento da Hepatite C crônica

O HCV vem impulsionando pesquisas em novos tratamentos há 20 anos. Entretanto a terapia mais utilizada ainda vem sendo a associação de Interferon (principalmente na sua forma peguilada - IFNpeg) e Ribavirina (RBV). O interferon alfa é um potente inibidor da replicação do HCV, não relacionado à resistência viral e é utilizado sinergicamente à RBV (LYANG; GHANY, 2013).

O Ministério da Saúde (2011) estabelece quatro objetivos de tratamento: resposta virológica sustentada; aumento da expectativa de vida; melhora da qualidade de vida; redução da probabilidade de evolução para insuficiência hepática terminal que necessite de transplante hepático e diminuição do risco de transmissão da doença. E o paciente é dito curado quando apresentar RVS, definida como HCV-RNA indetectável na 24ª semana de seguimento após o término do tratamento (BRASIL, 2011).

Segundo a Strauss *et al.* (2011, p. 4-5), as opções terapêuticas para pacientes com HCV crônica, virgens de tratamento, são:

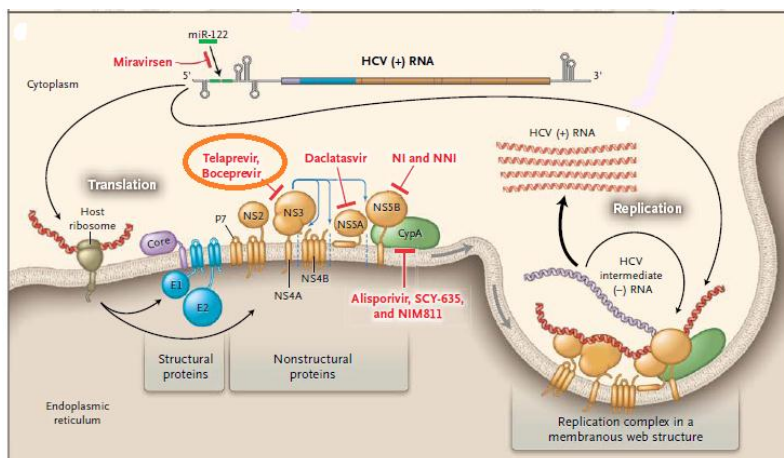
- Tratamento padrão usando a associação de interferon peguilado  $\alpha$  e ribavirina;
- A dose recomendada do interferon peguilado  $\alpha$ -2a é 180  $\mu$ g/semana e para o interferon peguilado

$\alpha$ -2b a dose é de 1,5  $\mu$ g/semana, administradas subcutaneamente com a ribavirina;

- Para pacientes infectados com o genótipo 1, a dose da ribavirina varia com o peso, sendo utilizados 1.000 mg/dia em pacientes com peso corpóreo menor ou igual a 75kg ou 1200 mg/dia para paciente com peso corpóreo maior que 75kg. Recentemente foi comprovado que doses maiores de ribavirina (15,2mg/kg/dia *versus* 13,3mg/kg/dia) melhoraram a RVS com menores índices de recidiva viral. A dose por peso é particularmente relevante para pacientes com mais de 85 kg<sup>2</sup>;

- Para pacientes com a infecção com o genótipo 2 ou 3, considerando a apresentação disponível no Brasil, a dose recomendada é de 1.000mg/dia em combinação com interferon peguilado  $\alpha$ . A recomendação de dose baseada no peso pode ser considerada quando na presença de fatores preditivos de resposta desfavorável como alta carga viral e Fibrose hepática avançada.

O Ministério da Saúde (2012) anunciou que seriam fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), os medicamentos inibidores de polimerase viral: o Telaprevir e o Boceprevir (Figura 06). Estes novos medicamentos já estão sendo usados no tratamento de pacientes crônicos com o genótipo 1 do vírus, em associação com o esquema clássico de tratamento com interferon e ribavirina. O telaprevir é associado ao interferon peguilado  $\alpha$ -2a e ribavirina e o boceprevir é associado ao interferon peguilado  $\alpha$ -2b e ribavirina. O uso isolado de inibidores de protease é proibido, devido ao rápido aparecimento de cepas resistentes ao medicamento.



**Figura 06** – Alvos terapêuticos na replicação do VHC. O Telaprevir e o Boceprevir agem como inibidores da protease NS3, que é uma proteína não-estrutural do NS3.  
 Fonte: Adaptado de Liang e Ghany, 2013. p. 1908.

#### 2.1.4.1 Resposta Virológica ao Tratamento

De acordo com a Strauss *et al.* (2011, p.4), define-se a resposta virológica em oito tipos, baseado no monitoramento seriado da carga viral:

- 1) Resposta Virológica Rápida (RVR): RNA-HCV < 15 UI/mL na 4ª semana de tratamento;
- 2) Resposta Virológica Precoce Completa (RVPc): HCV-RNA qualitativo indetectável (15UI/mL) na 12ª semana após início do tratamento;
- 3) Resposta virológica precoce parcial (RVPp): redução do nível basal do HCV-RNA em pelo menos 2 log<sub>10</sub>, na 12ª semana após o início do tratamento;
- 4) Resposta ao final do tratamento (RFT): HCV-RNA indetectável (< 15 UI/ml) ao terminar o tratamento;
- 5) Escape (*Breakthrough*) virológico: ressurgimento de carga viral detectável durante o tratamento, após seu desaparecimento em qualquer etapa;

- 6) Resposta virológica sustentada (RVS): HCV-RNA indetectável (< 15 UI/ml) 24 semanas após o término do tratamento;
- 7) Recidiva ou Resposta Virológica Não-Sustentada: viremia indetectável ao término do tratamento, mas detecção do HCV-RNA após o final da terapia;
- 8) Não resposta ao tratamento: ausência da redução do HCV-RNA em pelo menos 2 log<sub>10</sub>, na 12ª semana após o início do tratamento ou HCV-RNA detectável ao final do tratamento.

### 2.1.5 Manifestações Extra-Hepáticas da Hepatite C

Pacientes com HCV crônica, frequentemente desenvolvem desordens metabólicas e linfoproliferativas, com desenvolvimento de auto-anticorpos órgão-não-específicos (NOSA) e órgão-específicos, que levam a MEHs; 38-76% dos pacientes com HCV crônica desenvolvem alguma MEH (Quadro 01). A susceptibilidade a desenvolver NOSA parece ser restrito a um antígeno leucocitário humano específico, o que mostra que a predisposição genética também influencia a presença de auto-anticorpos na HCV (HIMOTO; MASAKI, 2012).

Martins (2012) salientou que além dos danos hepáticos diretos, sítios extra-hepáticos podem servir como reservatório para o vírus, culminando em MEHs. Dois mecanismos imunológicos estão envolvidos nesse processo: o escape do vírus à resposta imunológica do hospedeiro e, conseqüentemente, uma infecção crônica com complexos imunes circundantes; e o segundo mecanismo é a Crioglobulemia Mista (CM), resultante da produção de fatores reumatóides monoclonais pelo vírus. Conforme Camargo (2010), a CM pode ser considerada protótipo de desordens linfoproliferativas.

A Crioglobulinemia é dita Mista quando for do tipo II ou do tipo III. Na CM tipo II há imunocomplexos de Imunoglobulina G (IgG) policlonal e Fator Reumatóide (FR) monoclonal, enquanto que as crioglobulinas do tipo III são caracterizadas por IgG policlonal e FR policlonal. Estes dois tipos são mais relacionados a HCV crônica, embora que a Crioglobulemia tipo I, formada unicamente por imunoglobulinas monoclonais, também possa aparecer. Essa última está mais relacionada a distúrbios hematológicos (HIMOTO; MASAKI, 2012).

Zignego *et al.* (2007), em uma classificação das MEHs, mostra que apenas a CM tem associações definidas com base em prevalência e patogênese. Outras patologias como o Linfoma de Células B, a Gamopatia Monoclonal, a Porfíria Cutânea Tardia e o Líquen Plano Bucal têm associação com base na alta prevalência apresentada. E outras associações apenas observacionais mostram que a Neuropatia Central ou Periférica, a Artrite Reumatóide, Poliarterite Nodosa, Síndrome de Behçet, Dermatomiosite, Fibromialgia, Urticária e Prurido Crônico, Pseudo Sarcoma de Kaposi, Vitiligo, Cardiomiopatia, Úlcera de Mooren, Disfunção Erétil e Eritema Necrolítico Acral, também podem ser MEHs.

As MEHs podem ser ainda classificadas em endócrinas, auto-imunes/miscelânea, hematológicas/linfóides, renais e neuromusculares. Dentre elas, as de mais frequente acometimento da cavidade oral e de interesse estomatológico, são a Síndrome de Sjögren ou Síndrome Sicca (SS) e o LPB (CARROZO, 2008).

De acordo com Baccaglini *et al* (2012), a primeira associação do LPB com o HCV foi feita em 1991 por Mokni *et al.* e desde então muitos estudos têm sido redigidos visando provar está associação.

<b><i>Manifestações Extra-Hepáticas Associadas à Infecção Crônica de Hepatite C</i></b>	
---	--

<i>Hematológicas</i>	Linfoma Não-Hodkin, Crioglobulinemia Mista
<i>Renais</i>	Glomerulonefrite Membranoproliferativa
<i>Mucocutâneas</i>	Porfíria Cutânea Tardia; <b>Líquen Plano Bucal</b>
<i>Inflamatórias</i>	Sialodenite/Síndrome Sicca; Tireoidite Auto-Imune
<i>Síndromes Metabólicas</i>	Diabete Melito Tipo 2

**Quadro 01** - Resumo das principais MEHs associadas Infecção Crônica de Hepatite C.

Fonte: Adaptado de Jacobson *et al.* (2010 *apud* Camargo, 2013, p. 28).

## 2.2. Líquen Plano Bucal

O LPB é uma doença mucocutânea, relativamente freqüente na população em geral, acometendo em torno de 0,5% a 2% da cavidade



oral da população mundial, com predileção por mulheres dos 40 aos 60 anos. Esta doença acomete, frequentemente, a mucosa oral, mas pode ocorrer na pele, nas unhas e na mucosa genital (CANTO *et al.*, 2010).

Louis-Frédéric Wickham descreveu o aspecto clínico rendilhado do líquen plano, que passou a ser chamado de “Estrias de Wickham” em 1895. O principal evento é o ataque linfocitário aos queratinócitos da camada basal da mucosa. Os linfócitos T induzem apoptose e degeneração celular e perpetuam o processo ao liberar quimiocinas no sítio inflamatório (CANTO *et al.*, 2010).

A sua etiopatogenia não é bem esclarecida, mas sabe-se que tem caráter inflamatório, etiologia desconhecida e natureza autoimune, esta última caracterizada justamente pelas agressões dos linfócitos T dirigidos às células basais do epitélio (autoanticorpos) da mucosa oral. Existem várias apresentações clínicas do LPB: reticular, papular, placa, atrófico, erosivo e bolhoso. Dentre eles o reticular, caracterizado pelo aspecto rendilhado das estrias de Wickham e o erosivo são os mais frequentes. Acredita-se que o LPB tenha uma forte relação com causas psicológicas, como o estresse (DANIELLI *et al.*, 2010; VILLANOVA *et al.*, 2012).

Trata-se de uma doença relativamente freqüente, relacionada ao estresse e de curso muitas vezes sintomático, o que faz o seu correto diagnóstico ser muito importante (NEVILLE, 2009).

### 2.2.1 Características Clínicas e Histopatológicas

Conforme Martins (2012), o diagnóstico do LPB é estabelecido através das características clínicas da lesão em associação com o exame histopatológico através de biópsia. Clinicamente as formas mais observadas são a reticular e a erosiva. A forma reticular, com um rendilhado entrelaçante (Estrias de Wickham) é observado mais comumente na mucosa jugal e a forma erosiva é mais observada em língua e mucosa jugal. As lesões do LPB são, na maioria das vezes, bilaterais. No estudo realizado, os autores mostraram que, em Florianópolis (SC), 8,06% dos pacientes com HCV possuem também LPB, dos quais 66,67% apresentam-no na forma reticular e 33,33% na forma erosiva.

As diversas manifestações clínicas do LPB na mucosa oral, dificultam o seu diagnóstico (FRAGA *et al.*, 2011).

Placas brancas não removíveis à raspagem, simétricas e bilaterais apresentando estrias ceratóticas entrelaçadas, conhecidas como Estrias de Wickham, geralmente assintomáticas são chamadas de líquen plano

reticular. Este é mais comumente encontrado em mucosa jugal, entretanto outros locais como língua, gengiva e lábios também podem ser afetados. Ocasionalmente essas lesões podem estar associadas a úlceras em sua porção central, entremeadas por estrias brancas delicadas, passando a ser denominado líquen plano erosivo, caracterizado por apresentar importante sintomatologia dolorosa. Quando a lesão atinge a mucosa gengival, produz um padrão de reação chamado gengivite descamativa, também conhecida como líquen plano eritematoso ou atrófico. A gengiva inserida é geralmente envolvida, caracterizada por áreas eritematosas e de distribuição irregular, podendo acometer todos os quadrantes, fazendo com que comumente exista queixa de queimação, ardência, sensibilidade e desconforto gengival generalizado (REGEZI, 2002).

Histopatologicamente é possível observar epitélio pavimentoso estratificado com acantose e hiperqueratose nas lesões ceratóticas, ou epitélio atrófico, destacado ou ausente nas lesões erosivas. Na camada basal do epitélio ocorre degeneração hidrópica associada à exocitose de linfócitos, além de ser comum o padrão de disposição do terço inferior do epitélio em forma de “dentes de serra” e a presença de corpúsculos coloides eosinofílicos no epitélio, conhecidos como corpos de Civatte. Subjacente ao epitélio, na lâmina própria, observa-se um intenso infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário disposto em banda justaepitelial (LODI; PELLICANO; CARROZO, 2010).

O diagnóstico é estabelecido através da associação entre os dados clínicos e histopatológicos. Em caso de LPB reticular bem característico, não há necessidade de biopsiar para estabelecer o diagnóstico. Em caso de LPB erosivo, recomenda-se a realização de biópsia (NEVILLE, 2009).

A amostra para biópsia deve ser retirada de uma área ceratótica e / ou não erodida. O laudo pode ser conclusivo apenas de lesão sugestiva de LPB, nesses casos deve-se descartar a possibilidade de uma Reação Liquenóide por materiais odontológicos como o amálgama e o diagnóstico será de LPB se as características clínicas forem clássicas da lesão (EISEN, 2002).

### 2.2.2 Tratamento do Líquen Plano Bucal

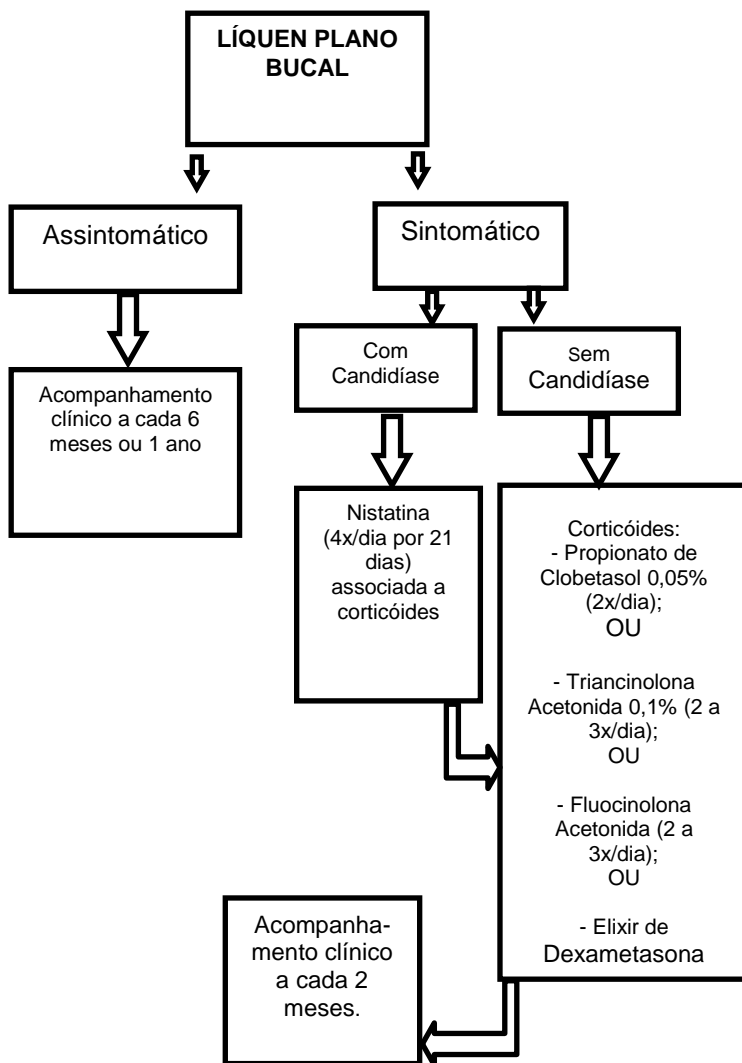
Usualmente o tratamento do LPB é paliativo, pois a cura nem sempre é possível. É reservado para os casos de ardência e / ou prurido presentes principalmente nos tipos erosivo e atrófico ou outros tipos sintomáticos de LPB. Quando não há sintomatologia, nenhuma

terapêutica medicamentosa é necessária. A regressão das lesões em mucosa oral é mais difícil de ser alcançada em relação a regressão das lesões cutâneas (MARTINS, 2012).

Os corticosteróides são os medicamentos de escolha, devido a sua ação de modular a resposta imune e inflamatória, principalmente na forma tópica em orabase, como por exemplo: solução ou gel de propionato de clobetasol, fluocinonida (pomada), elixir de betametasona ou dexametasona. As aplicações tópicas devem ser feitas em alta frequência, preferencialmente 4 vezes ao dia. A evolução do LPB é variável, sendo que as formas agudas regredem em semanas a meses e as formas crônicas podem persistir por anos. Em casos mais graves e generalizados, pode-se optar por tratamento sistêmico com Prednisona 20mg/dia ou mais, seguindo um criterioso esquema de retirada da medicação (FRAGA *et al.*, 2011).

O Propionato de Clobetasol é um corticóide de uso tópico de alta potência, encontrado nas formas de gel e solução para bochecho e em diferentes concentrações e que parece ser o mais efetivo no tratamento do LPB com índice de 56-75% de remissão completa das lesões (OLIVERAS, 2012).

O Quadro 02 é uma adaptação de SCULLY(2008) e serve como norteador da conduta do profissional diante do diagnóstico definitivo de Líquen Plano Bucal.



**Quadro 02** – Fluxograma de conduta profissional diante do diagnóstico definitivo de LPB.

Fonte: Adaptado de Scully, 2008

### 2.2.3 Líquen Plano Bucal Como Manifestação Extra-Hepática da Hepatite C Crônica

Vários autores têm estudado a correlação entre o LPB e HCV, desde 1991 quando o primeiro caso de líquen plano confirmado por biópsia em portadores do VHC foi reportado na França, por Mokni *et al.* (1991).

Desde então a associação do LPB com o HCV vêm sendo testada, mas sem um consenso no mundo ao longo dos anos. Mecanismos de outras MEHs, como a CM são mais bem esclarecidos na literatura. Das pessoas cronicamente infectadas pelo VHC, 75% desenvolvem alguma das MEHs, tendo um risco aumentado em 11 vezes para a CM e em 2 vezes para o LPB. O LPB em pacientes com HCV, apresenta uma resposta imune compartimentalizada, composta por linfócitos TCD4+/CD8+ vírus C específicos direcionados a ceratinócitos infectados pelo vírus C. O LPB na sua forma atrófica / erosiva apresenta-se clinicamente exacerbado em pacientes HCV, quando comparado às lesões de LPB idiopática em pacientes não-HCV. O tipo do infiltrado inflamatório também influencia o quadro da lesão: células T Foxp3+ estão mais presentes em lesões reticulares e menos presentes em lesões erosivas. A falta de bilateralidade e simetria é expressiva nesses pacientes. Entretanto, em contagem de linfócitos TCD8+ e Foxp3 do primeiro grupo, constatou-se que o infiltrado inflamatório não é maior em relação ao infiltrado do LPB idiopático (CAMARGO, 2013).

Outras linhas de pesquisa estudam a possibilidade de um vírus ou outro agente relacionado a HCV, como um medicamento, se fixar na superfície do ceratinócito, tornando-o antigênico, alterando a interpretação de histocompatibilidade pelo linfócito T. Estes ceratinócitos alterados seriam processados pelas células de Langerhans, sendo então atacados pelos linfócitos CD4+ e desencadeando o LPB (LODI; PELLICANO; CARROZZO, 2008).

Muitos estudos de prevalência do HCV em populações com LPB e de prevalência de LPB em populações com HCV são encontrados na literatura, bem como os estudos que investigam o VHC como agente direto ou indireto da etiopatogenia do LPB (Quadro 3). A prevalência de LPB, na maioria dos casos, tem sido baixa em grupos com HCV, assim como a prevalência de HCV em grupos com LPB. Entretanto, a prevalência de LPB tem se apresentado maior em grupos com HCV do que em grupos sem HCV (grupos controle). O inverso também é válido: A prevalência de HCV é maior em pacientes com LPB em relação aos grupos controle. Outros estudos sugerem que o HCV se replicaria e

persistiria nas lesões de LPB ou teria um papel importante na etiopatogenia da lesão (BARROSO *et al.*, 2008).

<i><b>Autores</b></i>	<i><b>Conclusão</b></i>
Van Der Meij e Van De Val (2000)	Não há subsídios para provar a relação.
Del Olmo <i>et al.</i> , (2000)	Maioria dos pacientes com LPB não está infectada pelo VHC.
Nagao <i>et al.</i> , (2000)	Sugerem que o vírus persista e se replique nas lesões de LPB.
Arrieta <i>et al.</i> , (2000)	VHC não é o agente causal direto do LPB, mas pode estar indiretamente envolvido.
Kirtak <i>et al.</i> , (2000)	A prevalência de LPB é mais alta em pacientes com VHC.
Erkek-Bozdogan; Olut (2001)	A prevalência de LPB não é alta em pacientes turco com HCV, entretanto o VHC pode ter papel etiopatogênico importante.
Daramola; George; Ogunby (2002)	Prevalência de HCV é mais alta em pacientes com LPB, do que em pacientes sem o LPB e outras doenças.

**Quadro 03** - Revisão Sistemática que apresenta os resultados encontrados por diferentes autores quanto a comprovação da relação ou não do LPB e da HCV.  
 Fonte: Barroso *et al.*, 2008. p.119-24.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Estudar a presença de Líquen Plano Bucal em pacientes portadores de Hepatite C, atendidos no Ambulatório de Hepatologia do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina, no período de agosto de 2012 a dezembro de 2013.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Pesquisar a prevalência de Líquen Plano Bucal em pacientes acometidos pela Hepatite C atendidos no referido Ambulatório de Hepatites Virais;
- Avaliar as características clínicas do Líquen Plano Bucal nos pacientes com Líquen Plano Bucal e Hepatite C, atendidos no Ambulatório de Estomatologia do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago;
- Avaliar como as condições clínicas dos pacientes com Hepatite C crônica afetam a apresentação clínica do Líquen Plano Bucal.



## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Delineamento**

O presente estudo é do tipo Observacional Descritivo.

### **4.2 Aspectos Éticos e Legais**

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC, com certificado número 1123 de 13 de Dezembro de 2010, fazendo parte de uma pesquisa de uma linha de pesquisa da Professora Orientadora (Anexo 1).

### **4.3 Condutas Clínica Realizadas em Todos os Pacientes**

As pessoas selecionadas segundo os critérios de inclusão e exclusão deste trabalho, foram convidadas a participarem deste estudo. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1) foi apresentado ao paciente e o exame físico e revisão de prontuários só foi realizado após a sua autorização.

O exame físico foi realizado no Ambulatório de Hepatites Virais do Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do Hospital Universitário Professor Ernani Polydoro de São Thiago (HU/UFSC), após a avaliação médica. Em seguida uma ficha clínica (Apêndice 2) era preenchida com dados do exame físico, perguntas feitas diretamente ao paciente e com dados colhidos no Prontuário de Evolução Médica.

O exame físico foi realizado com o paciente sentado em cadeira comum, no consultório médico, com auxílio de espátula de madeira e por meio de iluminação de lanterna manual e com a examinadora paramentada com os equipamentos de proteção individual (EPIs), sendo eles jaleco de mangas longas, luvas, máscara e gorro descartável.

Quando diagnosticado o LPB, bem como outras lesões bucais nos pacientes da amostra, os mesmos eram encaminhados para avaliação pela Professora orientadora, no Ambulatório de Estomatologia do HU/UFSC.

### **4.4 Composição e Seleção da Amostra**

A amostra deste estudo foi aleatoriamente selecionada e composta de pacientes do Ambulatório de Hepatites Virais do Serviço

de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do HU/UFSC, segundo critérios de inclusão e exclusão.

Este trabalho é a continuação de outra pesquisa realizada em 2010, cujos dados deram origem a uma dissertação de Mestrado intitulada “CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM HEPATITE C E LÍQUEN PLANO BUCAL DO AMBULATÓRIO DE HEPATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA” (MARTINS, 2012). Nesta pesquisa foram incluídos aos 130 pacientes já examinados no estudo prévio, no mesmo serviço, do mesmo hospital, seguindo o mesmo delineamento.

#### 4.4.1 Critérios de Inclusão

Para fazer parte da amostra, os selecionados deveriam apresentar as seguintes doenças:

- (1) Hepatite C;
- (2) Líquen Plano Bucal e Hepatite C.

#### 4.4.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos da amostra:

- (1) Pessoas com menos de 18 anos de idade;
- (2) Pessoas que não sabiam ler e escrever;
- (3) Portadores de outras hepatites virais (A ou B);
- (4) Portadores de hepatites não virais;
- (5) Portadores de outras doenças do fígado, como a Cirrose Alcoólica;
- (6) Pessoas sem diagnóstico conclusivo de HCV.

#### 4.4.3 Composição da Amostra

A amostra foi dividida em dois grandes grupos:

- |          |   |
|----------|---|
| GRUPO 1: | pacientes que possuíam HCV (grupo controle)                         |
| GRUPO 2: | pacientes que possuíam simultaneamente HCV e LPB (grupo de estudo). |

#### **4.5 Análise dos Dados**

Os dados foram digitados e analisados em planilha do programa Excel (Microsoft Office, Microsoft Corporation). As análises estatísticas descritivas e associativas foram realizadas através do programa SPSS Statistics e Epi Info 3.5.4.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram examinados 243 pacientes com HCV, sendo que 16 (6,6%) apresentaram LPB e HCV concomitantemente, constituindo o grupo 2 (G2). Os demais 227 pacientes (93,4%) não apresentavam LPB, mas apenas o HCV e compuseram o grupo 1 (G1) (Tabela 01). Após análise estatística dos dados da amostra, verificou-se que a presença de LPB não foi estatisticamente significativa.

**Tabela 01** – Distribuição da amostra ( $n = 243$ ) no Grupo 1 (pacientes com HCV e sem LPB) e no Grupo 2 (pacientes com HCV e LPB simultaneamente). Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, 2012-2013.

<b>Grupos</b>	<b>n(%)</b>
<i>Grupo 1</i> (controle)	227(93,4)
<i>Grupo 2</i>	16(6,6)
<b>Total</b>	<b>243(100)</b>

Fonte: Dados da pesquisa.

Informações de gênero e faixa etária podem ser apreciadas na Tabela 2. O LPB atingiu igualmente homens e mulheres, acometendo 8(50%) homens e 8(50%) mulheres no G2. A faixa etária dos 40-59 anos foi a mais prevalente nos pacientes com LPB da amostra (7,7%); 11(68,8%) pacientes com LPB estão nessa faixa etária (40-59 anos), embora a diferença para outras faixas etárias não tenha sido significativa estatisticamente. A diferença das médias de idade nos dois grupos (com e sem LPB) foi verificada a partir do *teste t*, mas também não houve diferença significativa. Nenhuma pessoa com menos de 25 anos apresentou LPB e 5(31,2%) dos pacientes com LPB tinham 60 anos ou mais.

**Tabela 02** - Distribuição da amostra ( $n = 243$ ) segundo gênero e faixa etária. Ambulatório de Hepatites Virais HU/UFSC, 2012-2013.

Variáveis	Com LPB n(%)	Sem LPB n(%)	Total n(%)	Valor de p ( $\chi^2$ )
Gênero				0,7454
Masculino	8(6,1)	123(93,9)	131(100,0)	
Feminino	8(7,1)	104(92,9)	112(100)	
Faixa etária (anos)				0,9689
25-39	0	23(100)	23(100,0)	
40-59	11(7,7)	132(92,3)	143(100,0)	
$\geq 60$	5(6,5)	72(93,5)	77(100,0)	
<b>Total</b>	<b>16(6,6)</b>	<b>227(93,4)</b>	<b>243(100)</b>	

Fonte: Dados da pesquisa.

Em regiões endêmicas para o HCV, a presença simultânea de LPB e HCV nos indivíduos pode ser uma coincidência. No sul da Itália verificou-se que, numa amostra de 600 pessoas com LPB a faixa etária dos 40-59 anos também é a mais prevalente (40%) e que 165(27,7%) da amostra possui HCV concomitante ao LPB. Além da endemicidade, a infecção pelo HCV nessa região acomete principalmente pessoas com mais de 50 anos, coincidindo com a faixa etária preferencial de aparecimento do LPB. Dessa forma, em regiões endêmicas de HCV no mundo ou entremediariamente endêmicas, como o Brasil, se fazem necessários estudos com pareamento etário entre o LPB e HCV para excluir a hipótese de casualidade na relação (MIGNONA *et al.*, 2002; MARTINS; SCHIAVON; SCHIAVON, 2010).

Um estudo brasileiro, avaliou a presença do anti-HC em 30 pacientes com LPB (grupo caso) e 30 pacientes sem LPB (grupo controle). Os grupos foram pareados por gênero e por idade, utilizando 49,03 como idade média. Não houve nenhum caso de HCV em nenhum dos grupos (BARBOSA *et al.*, 2009).

Haja vista as complicações de saúde provenientes de hábitos deletérios, como o tabagismo, alcoolismo e drogas ilícitas e, principalmente pela ação deteriorante do álcool sobre o fígado, também se investigou a amostra quanto aos seus hábitos. De acordo com os resultados (Tabela 3), verifica-se que 10(62,5%) pacientes do grupo 2 (com LPB) possuíam algum hábito (25%) ou apresentavam histórico de hábito(s) (37,5%) no passado. Verificou-se que a prevalência de pacientes com LPB e com hábitos (6,6%) e de pacientes com LPB e sem

hábitos mas com histórico (8,8%) é maior do que a prevalência de pacientes com LPB e sem hábito e sem histórico (5,3%). Isto é, o LPB na população estudada, acometeu mais os pacientes que apresentam ou já apresentaram algum hábito deletério na vida, todavia esse resultado não é estatisticamente relevante ( $p = 0,6447$ ).

Ao todo, 114(46,9%) pacientes nunca apresentaram um hábito deletério na vida, enquanto que 129(53,1) pacientes da amostra ( $n=243$ ) apresentam ou já apresentaram algum hábito deletério na vida.

**Tabela 03** – Distribuição da amostra ( $n=243$ ) segundo presença de hábitos no dia do exame e quanto ao histórico de hábitos deletérios (tabagismo, alcoolismo e drogas ilícitas). Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC 2012-2013.

<b>Variável</b>	<b>Com LPB n(%)</b>	<b>Sem LPB n(%)</b>	<b>Total n(%)</b>	<b>Valor p (<math>\chi^2</math>)</b>
Presença de hábitos				0,6447
<i>Sem hábitos e sem histórico</i>	6(37,5)	108(47,6)	114(46,9)	
<i>Com hábitos e com histórico</i>	6(37,5)	62(27,3)	68(28,0)	
<i>Com hábitos</i>	4(25,0)	57(25,1)	61(25,1)	
<b>Total</b>	<b>16(6,6)</b>	<b>227(93,4)</b>	<b>243(100,0)</b>	

Fonte: Dados da pesquisa.

A importância de estudar os hábitos desta população, está na necessidade de delinear um perfil para estes pacientes. O estresse desencadeia ou exacerba o LPB e o tabagismo e alcoolismo são comumente utilizados para aliviar a ansiedade destas pessoas. Os núcleos familiar e social também contribuem para os eventos de estresse e de escape a ele por meio do consumo de álcool, tabaco e drogas ilícitas (MANOLACHE; SECELEANU-PETRESCU; BENEÁ; 2008; KROSOWSKA, 2008).

Nesse contexto devem-se destacar também os prejuízos do álcool sobre o fígado nos pacientes com HCV crônica, uma vez que o etilismo acelera a história natural da doença em até 20 anos. A degeneração do fígado é agravada pelo álcool, tanto por ele levar a uma maior taxa de replicação viral, como por danos hepáticos adicionais não virais causados por ele. Assim o paciente evolui mais rapidamente à CH ou ao

HCC. Também na mucosa bucal, o tabaco pode trazer vários prejuízos para o paciente, como lesões cancerizáveis, cujo o risco é aumentado com o uso combinado do tabaco com o etilismo, ainda mais em pacientes já debilitados sistemicamente. Daí a importância do cirurgião-dentista estar atento aos hábitos e orientar seus pacientes (LAUER; WLAKER, 2001; MINCIS; MINCIS 1997).

A distribuição da presença ou ausência de hábitos ou histórico de hábitos deletérios se encontram na Tabela 4. Dentre os pacientes com hábitos, a maioria era tabagista (76,7%), sendo que o LPB foi diagnosticado em 4(7,2%) de todos os pacientes que tinham o hábito de fumar. 15,1% eram etilistas e 8,2% usuários de outras drogas ilícitas. O único hábito referido dentre os pacientes do G2 foi o tabagismo e, do total da amostra, 84 pacientes possuíam dois ou mais hábitos.

**Tabela 04** – Distribuição dos hábitos na amostra de pacientes com hábitos no momento do exame clínico ( $n = 73$ ). Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, 2012-2013.

Variável	Com LPB n(%)	Sem LPB n(%)	Total n(%)	Valor p ( $\chi^2$ )
Com Hábitos				0,6447
<i>Etilista</i>	-	11(100,0)	11(100,0)	
<i>Tabagista</i>	4(7,2)	52(92,8)	56(100,0)	
<i>Outras drogas</i>	-	6(100,0)	6(100,0)	
<b>Total</b>	<b>4(5,5)</b>	<b>69(94,5)</b>	<b>73(100,00)</b>	

Fonte: Dados da pesquisa

Quanto às características clínicas do LPB (Tabela 5), 5(31,3%) dos pacientes apresentaram a forma reticular da doença, enquanto que 2(12,5%) apresentaram LPB erosivo; a lesão em placa (atrófica) foi vista em 1(6,2%), assim como somente em 1(6,2%) paciente se observou a forma reticular entremeada por áreas erosivas (lesões combinadas). Como este estudo é uma ampliação da amostra de outra pesquisa realizada em 2010, nem todos os pacientes com LPB foram examinados nesta pesquisa. Isto justifica o fato de 7(43,8%) pacientes anteriormente examinados não possuírem lesão no momento do exame clínico da presente pesquisa (remissão); nesse percentual de 43,8%

também incluíram-se os pacientes cujas informações clínicas sobre o LPB não constavam em seu prontuário de evolução médica.

Verificou-se também que a mucosa jugal foi o sítio preferencial de acometimento pelas lesões do LPB (31,3%), onde 3(18,8%) pessoas apresentavam as lesões bilateralmente e 2(12,5%) pacientes apresentavam-nas unilateralmente. Outras 2(12,5%) pessoas apresentaram lesões em mais de um sítio simultaneamente e 1(6,2%) apresentaram lesões de LPB em língua. Quanto à localização 8(50%) pessoas também tiveram remissão das lesões e/ou não apresentavam informações referentes a elas em seus prontuários. Nem sempre o exame histopatológico se faz necessário para estabelecer o diagnóstico de LPB, como o que ocorreu com 11(68,7%) pacientes da amostra, os quais obtiveram o diagnóstico com base em características clínicas.



**Tabela 05** - Distribuição das características clínicas do Líquen Plano Bucal. Ambulatório de Estomatologia, HU/UFSC, 2012-2013.

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Apresentação Clínica		
<i>Reticular</i>	5	31,3
<i>Erosivo</i>	2	12,5
<i>Lesões Combinadas</i>	1	6,2
<i>Placa</i>	1	6,2
<i>Sem Informação / Remissão</i>	7	43,8
Localização do LPB		
<i>Mucosa Jugal Bilateral</i>	3	18,8
<i>Mucosa Jugal Unilateral</i>	2	12,5
<i>Dorso de Língua</i>	1	6,2
<i>Diversos Sítios</i>	2	12,5
<i>Sem Informação</i>	8	50,0
Histopatológico Bucal		
<i>Sim</i>	5	31,3
<i>Não</i>	11	68,7
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Dados da pesquisa

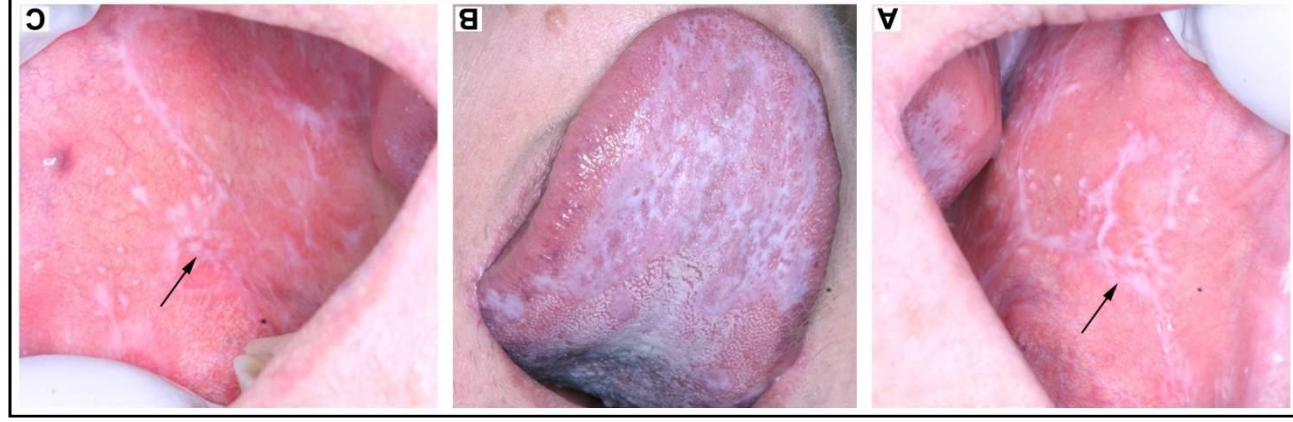
Pacientes com lesões erosivas do LPB (12,5%) apresentaram sintomatologia mais intensa e resposta piorada ao tratamento com corticóides, quando comparados à pacientes com LPB e sem HCV atendidos no Ambulatório de Estomatologia do HU/UFSC.

As lesões de LPB podem ser causadas por ação direta do vírus através de uma resposta imunologicamente mediada, especialmente no caso das lesões erosivas. A infecção das células da mucosa bucal pode aumentar a severidade das lesões. Prova disso é que uma maior taxa de infiltrado inflamatório pode ser visto em pacientes VHC-positivos em relação aos VHS-negativos (ARRIETA *et al.*, 2000; BARBOSA *et al.*, 2009).

Outros estudos confirmam a maior prevalência da apresentação reticular do LPB em pacientes com HCV, seguida da forma erosiva, em

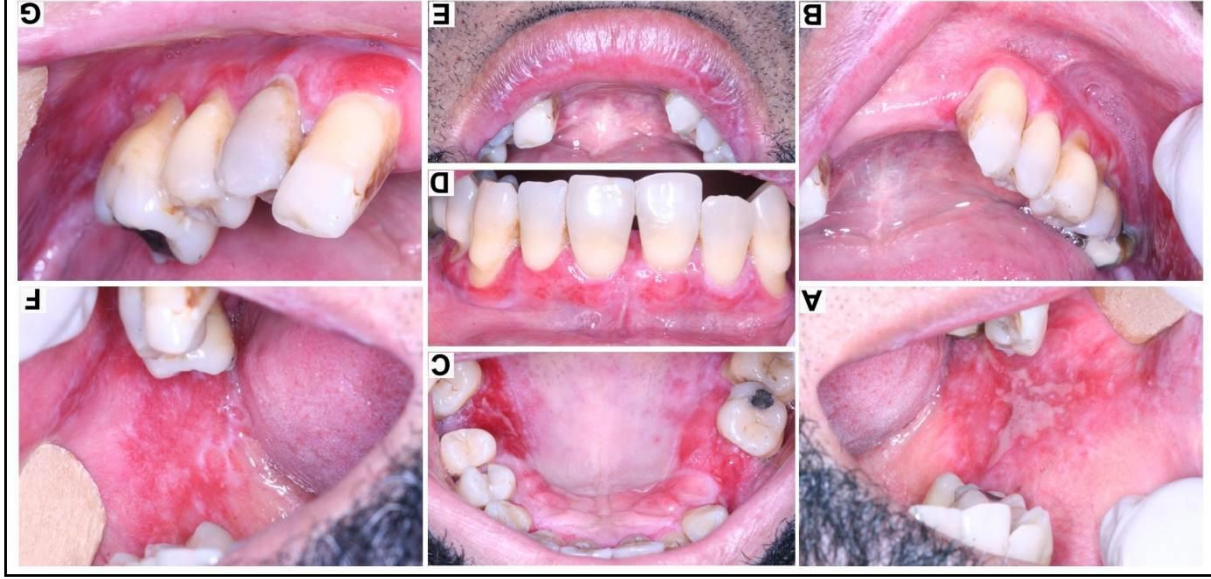
placa e, por último, as combinadas. O sítio preferencial também foi mucosa jugal bilateral, seguidos por dorso de língua e gengiva (MIGNONA *et al.* 2000; BARBOSA *et al.*, 2009).

As figuras 7,8 e 9 apresnetadas a seguir, mostram os casos clínicos de 3 pacientes da amostra, cujos diagnósticos clínicos foram feitos durante o primeiro trabalho desta linha de pesquisa.



**Figura 07** - Lesões brancas de aspecto reticular, com Estrias de Wickham, simétricas, distribuídas em mucosa jugal bilateral (A e C) e em dorso de língua (B). Percebe-se formação de estruturas anelares (setas). O paciente referia algum desconforto bucal, com sensação de queimação. Foi portadora do genótipo 2 do VHC, com resposta virológica sustentada ao tratamento para Hepatite C, realizado em 2006. Encontra-se em acompanhamento para o dano hepático. Com relação às lesões bucais, a paciente encontra-se em proservação.

Fonte: Martins, 2012, p.81.



**Figura 08** - Lesões ulceradas em mucosa jugal bilateral (A e F) e em mucosa de revestimento alveolar superior parcialmente edêntulo (C); gengivite descamativa (B, D e G); em lábio inferior, lesão em forma de estrías esbranquiçadas (E). Paciente refere dor, dificuldade em alimentar-se e perda de peso. As lesões bucais foram de difícil controle. Paciente é portador do HIV e do genótipo 1 do VHC, apresenta citrose hepática e encontra-se na lista de espera para transplante hepático. No momento da avaliação estomatológica encontra-se em tratamento para o VHC a qual, posteriormente, verificou-se que não houve resposta a este tratamento. Atualmente, encontra-se em acompanhamento, com períodos de exacerbação e de remissão.



**Figura 09** - Lesões de aspecto reticulares intercaladas por regiões de erosão e ulceração em mucosa jugal bilateral (A e C); gengivite descamativa (B) e lesão reticular em mucosa (D) e semi-mucosa labial inferior (E); lesão em placa em bordo lateral de língua, com extensão para ventre (F). O diagnóstico da hepatite C foi realizado a partir do LFPB. Paciente portador do genótipo 1 do VHC, referindo sintomatologia dolorosa e dificuldade para alimentar-se. Atualmente, o paciente está em tratamento para a Hepatite C, com as lesões bucais sendo acompanhadas periodicamente, com episódios de exacerbação e de remissão.

Fonte: Martins, 2012, p.83.



A prevalência do LPB foi maior naqueles pacientes com CH hepática (12,1%), quando comparados com os pacientes sem essa condição (4,5%), e essa diferença foi estatisticamente significativa, conforme a Tabela 6.

Os pacientes são infectados pelo VHC muito precocemente ao desenvolvimento das lesões de LPB, provavelmente por uma via imunopatológica possibilitada pelo vírus e ainda não definida claramente. Pode-se inferir, portanto, que a maior prevalência de LPB em pacientes cirróticos se deve ao fato de a CH ser um estágio mais avançado da infecção crônica pelo HCV, com maiores danos ao fígado, exacerbando assim a manifestação clínica do LPB (CARROZO, 2008).

**Tabela 06** – Prevalência de cirrose hepática na amostra ( $n=243$ ). Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, 2012-2013.

<b>Variável</b>	<b>Com LPB n(%)</b>	<b>Sem LPB n(%)</b>	<b>Total n(%)</b>	<b>Valor p (<math>\chi^2</math>)</b>
Cirrose Hepática				0,0335
<i>Sim</i>	8(12,1)	58(87,4)	66(100,0)	
<i>Não</i>	8(4,5)	169(95,5)	177(100,0)	
<b>Total</b>	<b>16(6,6)</b>	<b>227(93,4)</b>	<b>243(100,0)</b>	

Fonte: Dados da pesquisa.

A partir da Tabela 7 é possível concluir que a condição sistêmica de pacientes portadores de HCV crônica contribui para o aparecimento do LPB, uma vez que todos os 16(100%) pacientes com LPB e HCV apresentaram alguma outra comorbidade e isso é estatisticamente relevante ( $p = 0,0005$ ). Também se verificou que 142(58,4%) total da amostra ( $n = 243$ ) possuíam alguma comorbidade, portanto pode-se inferir que o HCV piora a condição sistêmica dos pacientes.

As principais comorbidades e complicações hepáticas que acometem os pacientes com HCV crônica podem ser visualizadas na Tabela 8. Grande parte dos pacientes com HCV crônica apresentaram alguma complicação hepática (16,6%), como a esteatose do fígado, ascite, hipertensão portal, cirrose ou HCC. Em 57(14,1%) pacientes sofriam de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e 34(8,4%) de Diabetes Melito (DM); a depressão foi observada em 23(5,7%) pacientes, seguida do hipotireoidismo 20(5%) e, por último, da plaquetopenia 18(4,5%). Agrupando-se outras doenças menos frequentes, constatou-se que elas atingiram 184(45,7%) pacientes. Nesse agrupamento as principais

doenças são: cefaléia, artralgia, ansiedade, anemia, psoríase, dispepsia, sobrepeso, obesidade, insônia, gastrite, insuficiência cardíaca, complicações pulmonares, psoríase e dislipidemia.

**Tabela 07** – Prevalência de comorbidades na amostra ( $n=243$ ). Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, 2012-2013.

Variável	Com LPB n(%)	Sem LPB n(%)	Total n(%)	Valor p ( $\chi^2$ )
Comorbidades				0,0005
Sim	16(11,3)	126(88,7)	142(100,0)	
Não	-	101(100,0)	101(100,0)	
<b>Total</b>	<b>16(6,6)</b>	<b>227(93,4)</b>	<b>243(100,0)</b>	

Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 08** – Distribuição da amostra quanto às principais comorbidades que afetaram os pacientes da amostra ( $n=243$ ). Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, 2012-2013.

Comorbidade / Complicações	n	%
Complicações Hepáticas	67	16,6
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	57	14,1
Diabete Melitos (DM)	34	8,4
Depressão	23	5,7
Hipotireoidismo	20	5,0
Plaquetopenia	18	4,5
Outras	184	45,7
<b>Total</b>	<b>243</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Dados da pesquisa.

A presença de comorbidades pode contribuir tanto para um pior quadro da HCV como a HCV pode contribuir para piorar o quadro destas doenças. Muitas das comorbidades observadas são inerentes à progressão da HCV e/ou à terapia anti-HCV. Os efeitos colaterais mais frequentes ao uso de interferon e ribavirina são fadiga, cefaléia, febre, mialgia, artralgia, insônia, náuseas, alopecia, irritabilidade e depressão. O surgimento de plaquetopenia, anemias e neutropenias também são esperados e seus níveis devem ser monitorados, pois podem se fazer necessárias mudanças de conduta. (STRAUSS *et al.*, 2011).

Além do mais, estudos têm verificado a presença de anticorpos não-órgão-específicos (NOSA), também conhecidos como anticorpos sistêmicos, na infecção pelo VHC. Esses anticorpos foram encontrados



na maioria dos pacientes com HCV e Hipotireoidismo, HAS e Dislipidemia (HIMOTO; MASAKI, 2012; MARCONCINI *et al.*, 2013).

Ao se verificarem os principais medicamentos em uso pelos pacientes, que não os da terapia anti-HCV (Tabela 09), constatou-se que a maioria é empregada no controle dos efeitos adversos da terapia anti-HCV, bem como no manejo das MEHs da HCV. Estes medicamentos estão expostos na Tabela 9. O omeprazol é utilizado por 49(10,8%) da amostra, seguido pelo cloridrato de propanolol (6,4%), cloridrato de metformina (5,5%), levotiroxina T4 (4,2%), insulina (3,5%), ácido fólico (3,1%), captopril (2,9%) e, por último, outros medicamentos são utilizados por 12(2,6%) pacientes. Dentre estes outros medicamentos estão principalmente os analgésicos (paracetamol), antidepressivos (cloridrato de fluoxetina e de paroxetina) e as eritropoetinas.

**Tabela 09** – Distribuição dos principais medicamentos utilizados pela amostra. Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, 2012-2013.

<b>Medicamentos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Omeprazol	49	10,8
Cloridrato de Propanolol	29	6,4
Cloridrato de Metformina	25	5,5
Levotiroxina T4	19	4,2
Insulina	16	3,5
Ácido Fólico	14	3,1
Captopril	13	2,9
Outros	12	2,6
<b>Total</b>	<b>277</b>	<b>61,0</b>

Fonte: Dados da pesquisa.

Outra variável analisada foi a presença de infecção concomitante do HCC com o HBV e o HIV. A coinfeção HCV-HBV, HCV-HIV ou VHC-VHB-HIV pode acelerar a progressão da HCV crônica para CH e CHC (LAUER; WALKER, 2001).

Todavia, conforme mostra a Tabela 10, verificou-se na população estudada que 14(87,5%) dos pacientes com LPB não possuíam coinfeção por nenhum destes vírus, 2(12,5%) estavam coinfectados pelo HIV e nenhum paciente apresentou coinfeção pelo HBV. A prevalência de alguma coinfeção (12,5%) no grupo com LPB não foi estatisticamente significativa.

**Tabela 10** – Distribuição da amostra pela coinfeção pelos vírus da hepatite B (VHB) e da imunodeficiência humana (HIV). Ambulatório de Hepatites Virais HU/UFSC, 2012-2013.

<b>Variável</b>	<b>Com LPB n(%)</b>	<b>Sem LPB n(%)</b>	<b>Total n(%)</b>	<b>Valor p (<math>\chi^2</math>)</b>
Coinfeção				0,1906
<i>VHB</i>	-	6(2,7)	6(2,4)	
<i>HIV</i>	2(12,5)	5(2,2)	7(2,9)	
<i>Sem coinfeção</i>	14(87,5)	216(95,1)	230(94,7)	
<b>Total</b>	<b>16(6,6)</b>	<b>227(93,4)</b>	<b>243(100,0)</b>	

Fonte: dados da pesquisa.

A coexistência de LPB e HCV tem sido atribuída a distribuição geográfica, devido às variabilidades genéticas e imunológicas do hospedeiro e à variabilidade genômica do vírus. Em alguns países, como no Brasil, a prevalência do genótipo 1 é mais alta em relação aos genótipos 2 e 3. O genótipo 1 tem mostrado taxas mais baixas de RVS ao tratamento com interferon peguilado- $\alpha$  e ribavirina, quando comparado aos genótipos 2 e 3. Além de influenciar no prognóstico, o genótipo influencia nas manifestações clínicas da lesão, podendo estar envolvido na presença simultânea de LPB e HCV em algumas regiões do mundo. Entretanto, a relação entre a distribuição de genótipos e a presença de LPB ainda não foi provada (CARROZO *et al.*, 2001).

Na Tabela 11, verificamos que o genótipo 1 do HCV foi mais prevalente na amostra total, atingindo 84(34,6%) pacientes, bem como no grupo 2, em que apareceu em 9(56,3%) dos pacientes, correspondendo aos padrões brasileiros. A prevalência do genótipo 2 na população total da amostra foi de 5(2,1%) pacientes, a prevalência do genótipo 3 de 55(22,6%), 77(31,7%) pacientes não passaram por genotipagem do vírus e em 22(9,1%) a informação não foi encontrada.

**Tabela 11** – Distribuição da amostra ( $n = 243$ ) quanto ao genótipo do HCV. Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, 2012-2013.

<b>Variável</b>	<b>Com LPBn(%)</b>	<b>Sem LPB n(%)</b>	<b>Total n(%)</b>
Genótipo			
1	9(56,3)	75(33,0)	84(34,6)
2	1(6,3)	4(1,8)	5(2,1)
3	3(18,7)	52(22,9)	55(22,6)
<i>Não Possui</i>	3(18,7)	74(32,6)	77(31,7)
<i>Sem Informação</i>	-	22(9,7)	22(9,1)
<b>Total</b>	<b>16(6,6)</b>	<b>227(93,4)</b>	<b>243(100,0)</b>

Fonte: Dados da pesquisa.

O grau de fibrose hepática (F), de acordo com a classificação METAVIR, também foi avaliado na amostra e os resultados estão expostos na Tabela 12. Verificou-se maior prevalência de F4 (cirrose hepática) em relação aos outros graus de fibrose, tanto no grupo com LPB (43,7%) como na amostra inteira (23,1%). Outros 10(4,1%) pacientes de toda a amostra apresentaram clinicamente as características de F4, dispensando-se a biópsia (prováveis F4). O grau de fibrose F1 estava presente em 5(31,1%) dos pacientes com LPB e em 39(16%) da população total. Não houve necessidade de realização ou foi contraindicada a biópsia hepática em 45(18,5%) pacientes. A diferença das prevalências dos graus de fibrose nos grupos com e sem LPB não foi estatisticamente relevante.

**Tabela 12** – Distribuição da amostra quanto ao grau de fibrose hepática (F), de acordo com a classificação METAVIR. Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, 2012-2013.

<b>Variável</b>	<b>Com LPB n(%)</b>	<b>Sem LPB n(%)</b>	<b>Total n(%)</b>
Fibrose Hepática			
<i>Não possui</i>	1(6,3)	44(19,4)	45(18,5)
<i>F0</i>	-	21(9,2)	21(8,6)
<i>F1</i>	5(31,1)	34(15,0)	39(16,0)
<i>F2</i>	1(6,3)	26(11,5)	27(11,1)
<i>F3</i>	1(6,3)	21(9,2)	22(9,1)
<i>F4</i>	7(43,7)	49(21,6)	56(23,1)
<i>F4 Estimado</i>	1(63,3)	9(4,0)	10(4,1)
<i>Sem Informação</i>	-	23(10,1)	23(9,5)
<b>Total</b>	<b>16(6,6)</b>	<b>227(93,4)</b>	<b>243(100,0)</b>

Fonte: Dados da pesquisa.

Podemos apurar na Tabela 13 que, dentre os 16(6,6%) pacientes que foram diagnosticados com LPB, 13(81,3%) já fizeram algum tipo de tratamento anti-HCV, enquanto que apenas 3(18,7%) nunca fizeram nenhum tipo de tratamento anti-HCV. Houve uma prevalência de 14% de casos de LPB em pacientes que já trataram o HCV, contra uma prevalência de 2% dentre os pacientes que nunca trataram e esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p=0,0002$ ).

A prevalência significativamente maior de LPB dentre os pacientes que já trataram o HCV, pode ser atribuída aos efeitos adversos da terapia anti-HCV convencional, especialmente aos efeitos adversos do interferon. Estudos mostram que, mesmo que pouco freqüente (< 1% da população), o interferon pode induzir à doenças auto-imunes. Outros efeitos adversos são depressão e distúrbios psiquiátricos que, somados ao próprio estresse produzido pela doença, podem desencadear e/ou exacerbar o LPB (STRAUSS *et al.*, 2011; BARROSO *et al.*, 2010).

**Tabela 13** – Distribuição da amostra quanto a realização ou não de tratamento anti-HCV e quanto a resposta ao tratamento. Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, 2013.

<b>Variáveis</b>	<b>Com LPB n(%)</b>	<b>Sem LPB n(%)</b>	<b>Total n(%)</b>	<b>Valor p (<math>\chi^2</math>)</b>
Tratamento anti-HCV				0,0002
<i>Nunca tratou</i>	3(18,7)	145(63,9)	148(60,9)	
<i>Já fez ou está em tratamento</i>	13(81,3)	80(35,2)	93(38,3)	
<i>Sem Informação</i>	-	2(0,9)	2(0,8)	
Resposta ao Tratamento				
<i>Não Respondedor</i>	8(61,5)	41(51,2)	49(52,7)	
<i>Resposta Viroológica Sustentada (RVS)</i>	3(23,1)	17(21,3)	20(21,5)	
<i>Recidiva</i>	1(7,7)	3(3,7)	4(4,3)	
<i>Tratamento Interrompido</i>	-	2(2,5)	2(2,1)	
<i>Tratamento em Andamento</i>	1(7,7)	17(21,3)	19(19,4)	
<b>Total</b>	<b>16(6,6)</b>	<b>227(93,4)</b>	<b>243(100,0)</b>	

Fonte: Dados da pesquisa.

Mais da metade da amostra (52,7%) não respondeu à terapia anti-HCV e, dentre eles, a prevalência de LPB foi de 16,3%, enquanto que dentre os pacientes que apresentaram RVS (21,5%), a prevalência de LPB foi de 15%. Isto equivale a dizer que 8(61,5%) dos pacientes com LPB não responderam ao tratamento anti-HCV e que 3(23,1%) apresentaram RVS. Houve recidiva em 1(7,7%) paciente com LPB e em 4(4,3%) do total da amostra; 19(19,4%) estavam se tratando no momento do exame.

A alta prevalência de pacientes com não-respondedores à terapia anti-HCV na amostra (52,7%) pode ser atribuída ao fato de 84(34,6%) pacientes apresentarem o genótipo 1 do VHC, o qual apresenta menores taxas de RVS (STRAUSS *et al.*, 2011).

Também pode-se relacionar esta alta prevalência de pacientes com LPB não-respondedores às más condições sistêmicas destes pacientes, sendo que todos apresentaram debilidades sistêmicas.

A HCV não pode mais ser entendida apenas como uma doença hepatotrópica, haja vista as suas diversas MEHs, como o LPB, que aumentam ainda mais a morbidade destes pacientes.

Segundo o Ministério da Saúde (2011), com o problema que a HCV crônica representa para a saúde nacional, faz-se necessária toda uma estruturação dos serviços de saúde, voltada ao cuidado integral.

O cuidado com a saúde em âmbito hospitalar exige o trabalho em equipe multidisciplinar, do qual a Odontologia não poderia se abster, uma vez que a condição bucal pode alterar a evolução e a resposta ao tratamento médico. Da mesma forma, a saúde bucal fica comprometida pelo estresse, más condições sistêmicas e pelas interações medicamentosas. Mesmo que nem todas as necessidades de atendimento odontológicas destes pacientes precisem ser realizadas em ambiente hospitalar, muitos destes pacientes encontram-se debilitados, tornando o ambiente hospitalar o mais apropriado. O fato dos diferentes profissionais envolvidos atuarem juntos neste ambiente facilitaria a discussão dos casos, beneficiando os pacientes (GODOI *et al.*, 2009).

A forma clínica do LPB que mais se associa à HCV é o tipo erosivo, extremamente sintomático, que nem sempre responde ao tratamento convencional (BARROSO *et al.*, 2010).

No contexto do trabalho multidisciplinar no âmbito hospitalar é importante destacar o papel do cirurgião-dentista, tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento interdisciplinar do LPB associado ao HCV ou de outras doenças que acometam pacientes com alto grau de complexidade.

Mesmo que a associação entre LPB e infecção pelo VHC não seja consensual na literatura, o LPB deve ser usado como um marcador da infecção pelo VHC em pacientes com HCV, assintomáticos, para o diagnóstico e tratamento precoce, com possibilidade de melhores prognósticos, redução da morbidade e melhoria da qualidade de vida destes pacientes. (CARLI *et al.*, 2010).

## 6. FATORES LIMITANTES DA PESQUISA

- Devido à limitação de horários do autor, este trabalho foi realizado apenas às segundas-feiras a tarde, enquanto que o ambulatório de Hepatites Virais se dava também nas quartas-feiras. Dessa forma, muitos pacientes com HCV e, eventualmente, LPB associado deixaram de ser examinados;
- Os pacientes, em sua maioria, mostraram satisfação em participar da pesquisa. Entretanto, quando constatada alguma lesão bucal assintomática, os mesmos mostravam-se muito resistentes a comparecer a outro serviço que não o médico. Muitos pacientes encaminhados à Estomatologia não compareceram;
- Nem todas as informações sobre características clínicas do LPB, em pacientes examinados previamente em outra pesquisa desta mesma linha e no mesmo local, foram encontradas no prontuário de evolução médica.

## 7. CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos neste estudo, pode-se concluir que:

- A prevalência do Líquen Plano Bucal (LPB) na população estudada foi de 6,6%;
- A maioria dos pacientes apresentou o LPB na forma reticular (31,3%) e 12,5% apresentaram a forma erosiva. A localização preferencial das lesões de LPB foi a mucosa jugal bilateral (18,8%);
- O LPB na sua forma erosiva apareceu de forma atípica nos pacientes, com sintomatologia dolorosa intensa e resposta dificultada ao tratamento das lesões;
- A prevalência de LPB foi significativamente maior em paciente com cirrose hepática (12,1%) em relação aos pacientes sem esta condição (4,5%);
- Os pacientes com LPB eram mais acometidos pelo genótipo 1 do vírus da hepatite C (56,3%);
- As condições sistêmicas dos pacientes com hepatite C (HCV) crônica interferem no aparecimento do LPB, uma vez que todos os pacientes apresentaram alguma comorbidade;
- A prevalência de LPB é maior em pacientes que já trataram a HCV crônica alguma vez (14%) em relação aos que nunca a trataram (2%);
- A prevalência de LPB foi maior em pacientes que não responderam à terapia anti-HCV em relação àqueles que apresentaram resposta virológica sustentada (RVS);
- São necessários mais estudos sobre o tema para estabelecer a relação entre HCV e LPB.
- O trabalho do cirurgião-dentista, tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento interdisciplinar do LPB associado ao HCV ou de outras doenças que acometam pacientes com alto grau de complexidade, é indispensável dentro do contexto multidisciplinar.



## REFERÊNCIAS

ARRIETA, J. J. *et al.*. Detection of Hepatitis c virus replication by in situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus-positive patients with and without oral lichen planus. **Hepatology**. v.32, n.1, p.97-103. 2000.

BACCAGLINI, L.; THONGPRASOM, K.; CARROZZO, M.; BIGBY, M.. Urban legends series: lichen planus. **Oral diseases**, v.19, n.2, p.128-143. 2012.

BARBOSA H. L.; SARMENTO V. A.; SANTOS J. N.; FREITAS, V. S. Líquen Plano Oral e a Infecção Pelo Vírus da Hepatite C. **Cienc Odontol Bras**, v.12, n.1, p.49-55. 2009.

BRANDÃO, A. B. M. *et al.* Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão da literatura. **Pan Am J Public Health**, v.9, n.3, p.161-8. 2001.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Casos confirmados de Hepatite C: Brasil, grandes regiões e unidades federadas; 1996-2006**. Disponível em: <  
[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/casos\\_hepatite\\_c.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/casos_hepatite_c.pdf)>  
Acesso em: 09 jun. 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Mapa das hepatites virais no Brasil entre 1999 e 2010**. Disponível em:  
<[http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=ds\\_pDetalheNoticia&id\\_area=124&CO\\_NOTICIA=13060](http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=ds_pDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=13060)> Acesso em: 07 jun. 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Óbitos de Hepatite C: Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000-2007**. Disponível em:  
[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/obitos\\_hepatite\\_c.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/obitos_hepatite_c.pdf).  
Acesso em: 10 jun. 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**. 2011. Disponível em:

<[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_hepatite\\_c\\_2011\\_retificado.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_hepatite_c_2011_retificado.pdf)>. Acesso em: 09 jun. 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Sistema de Planejamento do SUS: Uma Construção Coletiva**. 2012. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema\\_planejamento\\_sus\\_v9.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_planejamento_sus_v9.pdf)> Acesso em: 07 jun. 2013.

CAMARGO, A. R.;. Análise do líquen plano oral associado a hepatite C [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. p.85. 2010.

CAMARGO, A.R.. População de Células T CD8+ e Foxp3+ no Líquen Plano Oral Associado à Infecção Crônica de Hepatite C. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia de São Paulo. p.86. 2013.

CANTO, A. M. *et al.*. Líquen plano oral (LPO): diagnóstico clínico e complementar. **An Bras Dermatol** v.85, n.5, p.669-75. 2010.

CARLI, J. P. *Et al.* Líquen plano bucal como um marcador precoce de hepatite C. Revisão de literatura. **Odonto**, v.19, n.37, p.89-97, 2010.

CARROZO, M. *et al.* Cytokine Gene Polymorphisms in Hepatitis C Virus-related Oral Lichen Planus. **Experimental Dermatology**. v.16, n.9, p.730-736. 2007.

CARROZO, M. Oral Diseases Associated with Hepatitis C Virus Infection. Part. 2: Lichen Planus and other Diseases. **Oral Diseases**, v.14, n.3, p.217-28. 2008.

CHOO, Q. L. *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v.244, n.4902, p.359-62. 1989.

EISEN, D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 46, n. 2, p. 207-214. 2002.

FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. D.. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v.7, n.4, p. 473-87. 2004.

FRAGA, H. F. *et al.*. A importância do diagnóstico do Líquen Plano Bucal. **J. Health Sci. Inst.**, v.29, n.1, p.27-30, 2011.

GODOI, A. P. T. *Et al.*, 2009. Odontologia hospitalar no Brasil. Uma visão geral. **Revista de Odontologia da Unesp.** v.38, n.2, p.105-109. 2009.

LIANG, T. J. *et al.* Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. **Rev. Of Hepatology**, v.49, n.4, 2009.

HIMOTO, T.; MASAKI, T. Extrahepatic Manifestations and Autoantibodies in Patients with Hepatitis C Virus Infection. **Clin. Dev. Immunol.** v.2012, p.1-11. 2012.

JOYCE, M. A.; TYRREL, D. L.. The cell biology of hepatitis C virus. **Microbes Infect.**, v.12, n. 4, p.263-271. 2010.

KROSOWSKA D. *et al.* Krasowska Report et al. Psychological stress, endocrine and immune response in patients with lichen planus. **Int. J. Dermatol.** v.47, n.11, p.1126-1134. 2008.

LAUER, G. M.; WALKER, B.D.. Hepatitis c virus infection. **N Engl J Med**, v.345, n.1, p.41-52. 2001.

LEÃO, J. C.; PORTER, T. S. R.. HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.** v.35, n.4, p.295-300. 2006.

LIANG, T. J.; GHANY, M. G.. Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection. **N Engl J Med.**, v. 368, n. 20, p. 1907-1917. 2013.

LODI, G.; PELLICANO, R.; CARROZZO, M.. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. **Oral Diseases.**, v.16, n.7, p.601-12. 2010.

- MANOLACHE, L.; SECELEANU-PETRESCU, D.; BENEĂ, V.  
Lichen planus patients and stressful events. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, v.22, n. 4, p.437-41. 2008.
- MARCONCINI M. L. *et al.*, Autoantibody profile in individuals with chronic hepatitis C. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v.46, n.2, p.147-153. 2013.
- MARTINS, G. J. P. Características clínicas dos pacientes com Hepatite C e Líquen plano bucal do Ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina [Dissertação de Mestrado]. Santa Catarina: Universidade Federal; p.127. 2012.
- MARTINS, T.; SCHIAVON, J. L.N.; SCHIAVON, L. L..  
Epidemiologia da Infecção pelo Vírus da Hepatite C. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.57, n.1, p.107-112. 2011.
- MIGNOGNA, M. D. *et al.* Extrahepatic manifestations of Hepatitis C virus infection: the slowly unraveling picture of oral lichen planus. **J. Hepatol.** v.37, n.3, p. 412-413. 2002.
- MIGNOGNA, M.D. *et al.* Oral lichen planus: different clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. **Int. J. Dermatol.** v.39, n.2 p.134-139. 2000.
- MINCIS, M.; MINCIS, R. Doença Hepática Alcoólica. **Rev. Bras. Med.**, v.67, n.10, p.21-31. 1997.
- MINCIS, M.; MINCIS, R.. Hepatite C. **Rev. Bras. Med.**, v.67, n.6, p.172-8. 2010.
- MOKNI, M. *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus. . **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.24, n.5, p.792. 1991.
- MORGAN, *et al.*, Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma. **Ann. Intern. Med**, v.158, n.5, p.329-337. 2013.
- NATTERMANN J., *et al.* Hepatitis C virus-induced secretion of inflammatory chemokines preferentially recruits NKG2A+ CD8+ T cells. **J. Infect. Dis.** v.7, n.2, p.198-213. 2008.

NEVILLE, B. W.; DAMN, D. D; ALLEN, C. M.; BOUQUOT, J. E. Patologia Oral & Maxilofacial. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009, 992p.

PACE, F. H. L., *et al.*. Liver fibrosis progression in HIV/hepatitis C virus coinfectd patients with normal aminotransferases levels. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v.45, n.4, p.444-7. 2012.

PEZACKI, J. P.; SINGARAVELU R.; LYN R. K. Host–virus interactions during hepatitis C virus infection: a complex and dynamic molecular biosystem. **Mol Biosyst.** v.6, n.7, p.1131-42. 2010.

ROSA, J. A.. Tratamento de pacientes com hepatite viral c crônica: a experiência do pólo de aplicação e monitoramento de medicamentos injetáveis do hospital nereu ramos, de 2005 a 2008. [Dissertação de Mestrado]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, p.133. 2008.

SCULLY, Crispian. Medicina Oral e Maxilofacial: Bases do Diagnóstico e Tratamento. 2. ed.London: Elsevier, 2008. p.392.

SIMMONDS, P. *et al.* Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v.42, n.4, p.962-73. 2005.

SIMMONDS, P. Variability of hepatitis C virus genome. **Hepatology**, v.21, n.2, p.570-83. 1994.

STRAUSS, E.. Hepatite C. **Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.**, v.34, n.1, p.69-82. 2001.

STRAUSS, E. *et al.* Hepatite C Crônica: Tratamento. **Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.** 2011.

VAN DER MEER, *et al.*. Sustained Virological Response to Treatment in Patients With Chronic Hepatitis C. **JAMA**, v.309, n.14. p.1457. 2013.

XUE, J. L. *et al.* A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. **Journal of Oral Pathology & Medicine**.v.34, n.8, p.467-72. 2005.

ZIGNEGO, A. L.; GIANINNI, C.; GRAGNANI, L.. HCV and lymphoproliferation. **Clin. Dev. Immunol.** p.8. 2012.

ZIGNEGO, A. L. *et al.* Hepatitis C virus infection in the immunocompromised host: a complex scenario with variable clinical impact. **J. Transl. Med.** v.10(2012), p.158. 2012.

ZIGNEGO, A. L. *et al.* Extra hepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: A general overview and guidelines for a clinical approach. **Dig. Liver Dis.**, v.39, n.1, p.2-17. 2007.



## APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO – HU/ UFSC  
SERVIÇO DE HEPATOLOGIA  
SERVIÇO DE ESTOMATOLOGIA**

---

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

#### **Prezado Paciente,**

As informações contidas neste termo foram fornecidas pela acadêmica **Maire Christine Rambo**, aluna de Graduação em Odontologia, do Centro de Ciências da Saúde da UFSC, sob orientação da Professora Dra Liliane Janete Grando do Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFSC.

O objetivo desse documento é fornecer informações sobre a pesquisa a ser realizada, visando firmar uma autorização por escrito para a sua participação de maneira a tornar esta participação espontânea, sem qualquer repressão.

O título deste trabalho é **“LÍQUEN PLANO BUCAL EM PACIENTES COM HEPATITE C”**. O objetivo principal deste estudo é avaliar a condição de saúde das bocas dos pacientes com hepatites viral do tipo C, e relacioná-la com tal doença, bem como pesquisar a presença do vírus causador de hepatite C em portadores de Líquen Plano Bucal. Cabe ressaltar que o objetivo deste trabalho não é verificar as doenças dos dentes, como a Cárie, ou as Inflamações da Gengiva, e sim as lesões que podem acometer as demais regiões da boca, como a bochecha, a língua, os lábios, o céu-da-boca, etc.

Caso o (a) Senhor (a), portador (a) de hepatite C, ao concordar em participar desta pesquisa, sua boca será examinada por uma graduanda em Odontologia. Serão avaliados os lábios, as bochechas, a língua por cima, pelos lados e embaixo, o céu-da-boca, indo até a região posterior da boca em direção à garganta. O exame será feito com o auxílio de espátulas de madeira e gazes, e ocorrerá logo após sua consulta com o médico que lhe trata da Hepatite, no mesmo consultório, e não levará mais do que três minutos. O (a) Sr (a) será informado se algo for encontrado e, em se verificando qualquer alteração bucal que necessite de tratamento, o senhor (a) será encaminhado (a) ao Ambulatório de Estomatologia do HU, especializado no estudo das doenças da boca, onde será reavaliado e, se necessário, tratado.

Caso o (a) Senhor (a), portador (a) de Líquen Plano Bucal, concordar em participar desta pesquisa, será examinado com o propósito de pesquisar elementos que identifiquem a presença da hepatite C. Para isso, um exame de sangue lhe será solicitado e o Senhor (a) o realizará no HU/UFSC. O resultado deste exame lhe será fornecido. Em se verificando qualquer alteração nos exames que indique a presença das doenças estudadas, o senhor (a) será encaminhado (a) ao Ambulatório de Hepatologia do HU, especializado em



doenças do fígado, onde o Senhor será avaliado pela equipe médica especializada.

Todo material colhido, como por exemplo, no exame de sangue, será utilizado somente para esta pesquisa e depois devidamente descartado seguindo as normas do laboratório do HU/UFSC. Todas as suas dúvidas sobre assuntos relacionados com a pesquisa poderão esclarecidas a você qualquer momento.

A sua participação nesta pesquisa não lhe trará nenhum custo e nem será remunerada. Os dados obtidos serão arquivados sob a supervisão da pesquisadora principal, que se responsabiliza pela confidencialidade das informações.

Você terá como nos localizar no Serviço de Hepatologia (segundas-feiras e quartas-feiras, Ala A do HU/UFSC, das 14 às 17 horas); no Ambulatório de Estomatologia do HU/UFSC (terças-feiras, Ala C do HU/UFSC, das 16 às 19 horas); ou através dos telefones (48) 9603-7053 (com Maire C. Rambo) ou (48) 9971-6864 (com Profa. Liliane Janete Grando). Os pesquisadores assumem o compromisso de fornecer as informações obtidas durante o estudo.

Por fim, o Senhor (a) tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento, deixando de participar do estudo, sem qualquer represália ou prejuízo. O tratamento, portanto, será realizado, independentemente da sua participação, ou não, nesta pesquisa. Caso o senhor (a) deseje abandonar a pesquisa, isso poderá ocorrer a qualquer momento, apenas manifestando sua vontade pelo telefone (48) 9603-7053 com Maire C. Rambo.

Eu,

---

\_\_\_\_\_, concordo e autorizo a minha participação no estudo **“LÍQUEN PLANO BUCAL EM PACIENTES COM HEPATITE C”**, que será executado pela acadêmica Maire Christine Rambo da Graduação em Odontologia, do Centro de Ciências da Saúde da UFSC, sob orientação da Professora Dra Liliane Janete Grando do Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFSC, bem como a utilização dos dados coletados, desde que seja mantido o sigilo de minha identificação, conforme normas do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos desta Universidade. Igualmente, também autorizo a utilização de fotografias, resultados de exames laboratoriais e dos dados obtidos a partir deles, sem qualquer meio identificação, para utilização como material didático para aulas expositivas, apresentação em eventos científicos ou para publicação de trabalhos em revistas e eventos científicos da área da saúde, nacional e/ou internacional. Florianópolis, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_\_\_

---

*Assinatura do Paciente/Responsável Legal, RG:* \_\_\_\_\_

---

*Assinatura do Pesquisador Principal (Maire Christine Rambo)*

**RG: 13/R 4.513.742 SSP-SC**

---

*Assinatura da Pesquisadora Responsável (Profa Dra Liliane Janete Grando)*

**RG: 12R. 699.919 SSP-SC**

Elaborado com base na Resolução 196/96 do CNS

## APÊNDICE 2 – Ficha de Exame Clínico



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO – HU/ UFSC**  
**SERVIÇO DE HEPATOLOGIA**  
**SERVIÇO DE ESTOMATOLOGIA**

### *IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE*

<b>1. Nome:</b>
<b>2. Prontuário:</b>
<b>3. Nome da mãe:</b>
<b>4. Idade:</b>
<b>5. Sexo: (1) Masculino (2) Feminino</b>
<b>6. Etnia: (1) Leucoderma/ (2) Melanoderma/ (3) Xantoderma/ (4) Feoderma</b>
<b>7. Data de Nascimento:</b> /        /

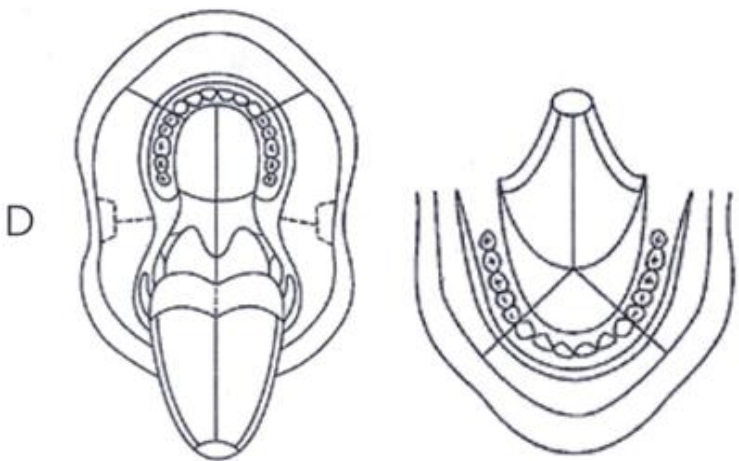
### *DADOS DE SAÚDE*

<b>10. Local:</b>	(1) Estomatologia      (2) Hepatologia
<b>11. Fumante:</b>	(1) Sim (2) Não (3) Ex. Há: _____; Cigarros/dia: _____
<b>12. Etilista:</b>	(1) Sim (2) Não (3) Ex. Há: _____
<b>13. Uso de drogas ilícitas:</b>	(1) Sim (2) Não (3) Ex. Há: _____
<b>14. Tempo de diagnóstico</b>	
<b>15. Medicamentos atualmente em uso:</b>	(1) Sim (2) Não
(1) Ribavirina      (2) Interferon      (3) Adefovir	
(4) Peguilado      (6) Entecavir	
Lamivudina      (5) Interferon      (9) Prednisona	
(7) Tenofovir      Não Peguilado      (12)	
(10) (8) Telbivudine      Outros _____	
Azatioprina      (11) Ciclosporina	
<b>16. Comorbidades:</b>	(1) Sim (2) Não (3)

Quais: _____
17. Manifestações extra-hepática: (1) Sim (2) Não
Quais: _____

**EXAME CLÍNICO**

18. Presença de lesão:	(1) Sim (2) Não Em caso de presença de lesão, paciente encaminhado para o dia _____
19. Região peribucal:	(1) Sim (2) Não
20. Comissura labial:	(1) Sim (2) Não (a) Dir. (b) Esq. (c) Bilateral
21. Lábios:	(1) Sim (2) Não (a) Sup.(b) Inf.(c) Sup. e Inf.
22. Mucosa jugal:	(1) Sim (2) Não (a) Dir. (b) Esq. (c) Bilateral
23. Fundo de sulco:	(1) Sim (2) Não (a) Dir. (b) Esq. (c) Bilateral (c) Sup. (d) Inf. (e) Sup. e Inf.
24. Gengiva:	(1) Sim (2) Não (a) Dir. (b) Esq. (c) Bilateral (c) Sup. (d) Inf. (e) Sup. e Inf.
25. Palato duro:	(1) Sim (2) Não
26. Dorso de língua:	(1) Sim (2) Não
27. Bordo de língua:	(1) Sim (2) Não (a) Dir. (b) Esq. (c) Bilateral
28. Ventre de língua:	(1) Sim (2) Não
29. Outros locais:	(1) Sim (2) Não Onde? _____



## ANEXO 1 – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Líquen Plano Oral associado a Hepatite C  
**Pesquisador:** Liliane Janete Grando  
**Área Temática:**  
**Versão:** 1  
**CAAE:** 02253112.2.0000.0121  
**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Santa Catarina

#### DADOS DA NOTIFICAÇÃO

**Tipo de Notificação:** Outros  
**Detalhe:** Esclarecimento de Pendências - Parecer Consubstanciado  
**Justificativa:** Conforme solicitação do CEP, segue em anexo cartas para esclarecimento de  
**Data do Envio:** 26/05/2012  
**Situação da Notificação:** Aguardando revisão do parecer do colegiado

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 127.700  
**Data da Relatoria:** 22/10/2012

#### Apresentação da Notificação:

Em junho de 2012, a pesquisadora responsável enviou uma notificação, esclarecendo uma questão apontada no Parecer Consubstanciado: a fase 2 do projeto, análise imunotoquímica do material obtido na fase 1, será realizada no Laboratório de Patologia Bucal da Universidade de São Paulo (FOUSP). Foi enviado um documento assinado pela responsável por esse Laboratório, confirmando que realizará as análises.

Portanto, a notificação deve ser aprovada pelo Comitê de Ética.

Em setembro de 2012 foi enviada pela pesquisadora responsável uma Emenda ao projeto "Alterações Estomatológicas Em Pacientes Com Hepatites Virais Dos Tipos B, E, C, E e Hepatites Autoimunes".

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima  
Bairro: Trindade CEP: 88.040-900  
UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS  
Telefone: (48)3721-9208 Fax: (48)3721-9696 E-mail: cep@reitoria.ufsc.br

**Objetivo da Notificação:**

O objetivo da emenda é solicitar a inclusão da acadêmica do Curso de Odontologia Maira Christine Rambo na equipe de pesquisa, esclarecendo que visa a "continuidade ao referido projeto, seguindo a mesma metodologia já estabelecida, objetivando aumentar o tamanho da amostra para futura publicação". Essa parte da pesquisa será o Trabalho de Conclusão de Curso da acadêmica, com previsão de defesa em abril de 2014.

Foi apresentado um novo cronograma, apilando a realização do estudo até maio de 2014.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Como o estudo é uma continuidade do projeto enviado e avaliado pelo Comitê de Ética, os riscos e benefícios são os mesmos do parecer anterior:

São relatados alguns riscos, tais como: riscos da biópsia (sangramentos, hematomas -manchas arroxeadas), Infecção, e dor após o término da anestesia.

Entre os benefícios, as pesquisadoras relatam o diagnóstico e controle da doença lúquen plano Oral (LPO) e poderá também conhecimento dos motivos pelos quais a doença se manifesta.

**Comentários e Considerações sobre a Notificação:**

A emenda visa ampliação da amostra e será realizado com a mesma metodologia anteriormente analisada e aprovada pelo Comitê de Ética.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

-

**Recomendações:**

-

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Recomenda-se a aprovação da notificação e da emenda.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O parecer do relator foi aprovado pelo Comitê de Ética.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



FLORIANOPOLIS, 22 de Outubro de 2012

---

Assinado por:  
Andrés Ferreira Delgado  
(Coordenador)

Endereço: Campus Universitário Rector João David Ferreira Lima  
Bairro: Trindade CEP: 88.043-900  
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS  
Telefone: (48)3721-9206 Fax: (48)3721-9696 E-mail: cep@reitoria.ufsc.br